

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1930

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ELISABETH SKWIRSKY

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 12 Décembre 1900, à Varsovie (Pologne)

L'APOPLEXIE SÉREUSE POST-ARSENICALE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1930

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ELISABETH SKWIRSKY

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 12 Décembre 1900, à Varsovie (Pologne)

L'APOPLEXIE SÉREUSE POST-ARSENICALE

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

LE DOYEN. M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNéo.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	N...
Pathologie médicale.	N...
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	Vaquez.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	BRANCA.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
BLAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
BUBERTIN	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
DÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
FINET.	Physiologie.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LEVEUF.	Pathologie chirurgie.
BROCOQ.	Pathologie chirurgicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MOREAU.	Pathologie médicale.
CHABROL.	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MOURE.	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	MULON.	Histologie.
DOGNON.	Physique.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
DONZELOT.	Pathologie médicale.	OLIVIER.	Anatomie.
ÉCALLE.	Obstétrique.	PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.
FEY.	Urologie.	PORTES.	Obstétrique.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.	Bactériologie.	RICHET.	Physiologie.
GATELLIER.	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
GIROUD.	Histologie.	VALLERY-RADOT	
HARVIER.	Pathologie médicale.	(Pasteur).	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
HUTINEL.	Pathologie médicale.	VELTER.	Ophthalmologie.
MOANNON.	Hygiène.	VERNE.	Histologie.
MOYEUX.	Parasitologie.	VIGNES.	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	RETTNER.	Histologie.
LEQUEUX.	Obstétrique.	ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERTH.		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de mon affection pro-
fonde et de mon immense gratitude.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

*Dont le lumineux enseignement a
guidé nos premiers pas dans le do-
maine de la dermatologie et auquel
nous conservons la plus grande re-
connaissance pour le bienveillant
accueil que nous avons toujours
trouvé auprès de lui.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR MILIAN

MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS

*Qui nous a inspiré ce travail, nous a
constamment guidée et conseillée,
nous a accueillie dans son service
avec plus grande bienveillance, en
l'assurant de notre gratitude et de
notre profonde admiration.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR HUDELO

MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS

En témoignage de gratitude pour l'excellent accueil qu'il nous a réservé dans son service, pour les inoubliables leçons de dermatologie que nous y avons reçues ; en l'assurant de notre profond respect.

A M. LE DOCTEUR PAISSEAU
MÉDECIN DE L'HOPITAL HÉROLD

En témoignage de profonde gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR GILBERT, *in memoriam*.

M. LE PROFESSEUR HARTMANN, MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU.

M. LE PROFESSEUR RATHERY, MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU.

M. LE DOCTEUR ARROU.

Externat

M. LE DOCTEUR LAUNAY, MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN, 1923-1924.

M. LE DOCTEUR AGRÉGÉ VELTER, MÉDECIN DE L'HOPITAL TROUSSEAU, 1924.

M. LE DOCTEUR PAISSEAU, MÉDECIN DE L'HOPITAL HÉROLD, 1924-1925.

M. LE DOCTEUR APERT, MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES, 1925-1927.

M. LE DOCTEUR HUDELO, MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS, 1926.

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT, MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS.

M. LE DOCTEUR JULES RENAULT, MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS, 1926-1927.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN HUTINEL, MÉDECIN DE L'HOPITAL TROUSSEAU.

A MM. LES DOCTEURS MOUNEYRAT, GIRAULD, BABALIAN, HUC, PAUL BLUM.

Introduction

Un pharmacologue allemand Vogt a écrit :

« L'arsenic a ceci de commun avec tous les médicaments actifs, qu'il a été tour-à-tour loué par les uns, condamné par les autres ; et comme il est peu de substances dont l'action sur l'organisme soit supérieure ou même égale à la sienne il ne faut pas s'étonner qu'il ait été surtout décrié par les médecins qui ont peur des médicaments vraiment actifs. »

Parmi les causes qui ont le plus effrayé médecins et thérapeutes, l'apoplexie séreuse, comme l'a appelée M. Milian, occupe sans contredit la première place. De tous les accidents provoqués par les composés arsenicaux, aucun n'est aussi redoutable. Encore appelée par d'autres auteurs encéphalite hémorragique, œdème cérébral aigu ou méningite toxique suraiguë, l'apoplexie séreuse a soulevé dès le début de la médication par les arsénobenzènes chez les syphilitiques en particulier de nombreuses discussions dont l'ère n'est pas encore close.

« C'est au cerveau tardivement, a dit M. Milian, les phénomènes vaso-dilatateurs qu'on observe pré-

cocement au visage pendant l'injection chez certains sujets ».

Que de causes à son origine n'ont-elles pas été invoquées : Impuretés de l'eau et fautes d'asepsie, anaphylaxie ou colloïdoclasie, réaction d'Herxheimer ou intoxication arsenicale ; d'autres causes, d'autres théories encore ont été défendues avec âpreté. Et ces discussions remontent aux premiers temps de la médication arsenicale, à l'époque de la « therapia sterilisans magna ». Plus fréquentes alors que de nos jours, alors qu'on maniait si imparfaitement la médication arsénobenzolique, les observations publiées étaient l'origine de controverses sans fin.

Si en France, les adversaires en présence étaient Milian et Leredde, en Allemagne toute une série d'auteurs, Pinkus, Wechselmann, Fritz Lesser et bien d'autres, soutiennent les théories les plus diverses et les plus contradictoires. Et jusqu'aujourd'hui, chacun reste sur ses positions, continuant à professer l'opinion dont il s'est d'abord fait le défenseur. Il faut reconnaître cependant que, quelle que soit la théorie pathogénique adoptée, tous les auteurs appliquent la thérapeutique proposée par M. Milian, l'adrénaline à laquelle M. Gougerot a joint la transfusion sanguine. Nous verrons comment le traitement par l'adrénaline découle logiquement de la théorie qui est aujourd'hui la plus probable.

Il ne s'agit pas seulement ici d'un intérêt théorique de doctrine ou d'école. C'est la vie même du ma-

lade qui dépend de la manière dont son médecin envisage le problème et résout la question ; le traitement de l'apoplexie séreuse découle en effet des causes qui l'ont provoquée. Méconnaître ces causes, les mal interpréter, c'est donc d'abord rendre problématique, sinon impossible, la guérison de cet accident, guérison liée à l'administration de son médicament spécifique : l'adrénaline. Et ensuite, la crise une fois terminée, comment continuer le traitement anti-syphilitique, quelle médication adopter ? Reprendre les injections arsenicales ou au contraire rejeter à jamais ce médicament et ne se servir désormais que de bismuth ou de mercure voilà une seconde question d'ordre vital pour le sujet et qui doit dominer de haut les discussions doctrinales.

Nous avons voulu, dans cette thèse, faire une étude d'ensemble sur l'apoplexie séreuse, sa symptomatologie si spéciale, l'état antérieur du sujet et ses prédispositions morbides ; nous avons ensuite passé en revue les diverses théories émises tant en France qu'à l'étranger puis, appuyée sur les expériences que nous avons faites dans le laboratoire de M. Milian, nous avons décrit l'hypothèse qui nous semble la plus plausible et qu'il a le premier défendue : l'intoxication d'un ou de plusieurs chaînons du système endocrino-sympathique dont l'arsenic est le poison électif.

C'est en effet dans le laboratoire de M. Milian que nous avons pu étudier de près cette question, aidée

à tout instant par sa vaste expérience clinique et sa science d'observation si précise et si fine qu'elle rend claires et nettes les questions qui paraissent d'abord le plus complexes et le plus embrouillées. Qu'il reçoive, ici, l'expression de notre reconnaissance pour l'excellent accueil que nous avons reçu dans son service.

M. Girauld, chef de laboratoire du service du D^r Milian, nous a guidée dans l'expérimentation sur les animaux. M. Babalian nous a communiqué ses travaux dont nous avons tiré grand profit. M. Mouneyrat a élucidé pour nous le côté chimique de la question de l'apoplexie séreuse. M. Brodier nous a fait profiter de sa vaste science bibliographique.

Nous les remercions tous vivement.

CHAPITRE I

Quelques Considérations Générales sur l'Apoplexie Séreuse

La fréquence de l'apoplexie séreuse

C'est un accident relativement rare de la médication arsenicale et ceci n'a pas de quoi nous surprendre puisque nous admettons une théorie toxique. De tous les accidents provoqués par les arsenicaux, les accidents toxiques sont en effet les plus rares. L'expérimentation démontre la faible toxicité de ses produits. C'est ainsi que nous avons pu, comme nous le verrons plus loin, injecter un lapin du poids de 2 kg. 600, une dose de 0 gramme 60 de novarsénobenzol dilué dans 60 cc. de sérum physiologique, sans qu'il présente les signes de l'apoplexie séreuse, sans que se manifeste un accident d'intoxication quelconque, sans même provoquer des troubles importants graves en dehors d'une diarrhée séreuse, et pourtant cette dose correspond à 16 gram-

mes de 914 injectés dans les veines d'un homme de 70 kg. Il nous a fallu atteindre la dose de 0 gr. 35 par kg. d'animal — ce qui correspond à 24 gr. 50 chez un homme de 70 kg. — pour provoquer la mort du lapin.

Comme nous sommes loin, ici, des doses thérapeutiques qui ne dépassent pas chez les médecins les plus audacieux le poids de 1 gr. 05 à 1 gr. 20 ! C'est cet écart considérable entre la dose thérapeutique et la dose mortelle qui explique en partie l'heureuse rareté de l'apoplexie séreuse.

Quels composés doit-on incriminer

Il faut bien dire que n'importe quel composé arsenical, introduit dans l'organisme par n'importe quelle voie, peut provoquer une apoplexie séreuse dans des conditions déterminées.

Si les injections intra-veineuses en comptent de nombreux cas à leur actif, les injections intra-musculaires ou sous-cutanées n'en sont pas exemptes : citons par exemple le cas rapporté par M. Petges (Annales des maladies vénériennes, 1923, page 721) chez lequel l'apoplexie séreuse guérit d'ailleurs malgré une anurie totale et le coma : le malade avait reçu du sulfarsénol sous-cutané.

Le médicament absorbé par ingestion n'en est d'ailleurs pas plus dépourvu et il suffit de rappeler le cas de MM. Milian et Garnier (Revue française de dermatologie et de vénéréologie, juin 1928) que

nous avons repris dans cette thèse, le cas de MM. Dargein et Doré (Médicale des Hôpitaux, 26 novembre 1926) celui de M. Etienne May (Médicale des Hôpitaux, 2 juillet 1926). Dans tous ces cas, les malades avaient absorbé du tréparsol par la bouche et cependant, chez eux, l'apoplexie séreuse a été suivie de la mort du malade ceci exactement dans les conditions observées dans les injections intra-veineuses de 914 ou de 606 ; même temps d'incubation, mêmes signes cardinaux.

De même que la voie d'introduction, la nature chimique du composé arsenical paraît à peu près indifférente. Des cas ont pu être observés imputables aussi bien aux composés pentavalents (nous venons de le voir plus haut avec le tréparsol) qu'aux composés trivalents comme l'arsénobenzol, le novarséno-benzol, le sulfarsénol. Et si les observations publiées sont plus nombreuses de ceux-ci que de ceux-là, il faut en trouver la cause dans l'emploi si étendu que l'on fait aujourd'hui de ces produits.

Le sujet

Quels sont donc les sujets plus particulièrement prédisposés à l'apoplexie séreuse ? Disons tout de suite que très souvent l'on retrouve chez ces malades des troubles endocriniens divers, caractérisés soit par un signe isolé dû à la lésion de l'une ou de l'autre des glandes à sécrétion interne, soit par un ensemble de symptômes qui traduisent l'altéra-

tion du système endocrino-sympathique dans son ensemble.

Dans quelques cas ce sont des troubles ovariens ; la malade a des règles trop abondantes ou au contraire insuffisantes, elle note un retard ou une avance dans leur apparition, la durée en est trop longue ou trop courte ; souvent aussi la femme a subi une hystérectomie. Les troubles d'origine testiculaire sont plus rares. Les phénomènes surrénaliens sont au contraire très importants. Chez nombre de ces malades, l'on remarque ces signes de fatigue, l'impossibilité d'accomplir un travail important ou suivi, que l'on ne peut rapporter qu'à l'insuffisance des capsules surrénales. Chez d'autres sujets, ces troubles sont encore plus marqués, il s'agit alors d'une véritable asthénie avec douleurs lombaires, mélanodermie et troubles digestifs (cas de M. Milian), (Société de Dermatologie 1914).

Dans d'autres cas encore — et ce sont les plus fréquents — c'est le corps thyroïde qui est atteint. « Sur cinq cas que nous avons observés en 18 ans, dit M. Milian, trois étaient des sujets de constitution normale d'apparence, mais qui présentaient un syndrome de basedowisme fruste ». En effet, si le goître exophtalmique avec l'ensemble de ses signes cardinaux est relativement rare, au contraire c'est avec la plus grande fréquence que le malade présente soit une légère augmentation de volume du corps thyroïde, apparaissant souvent au moment de l'injection de 914, soit un tremblement

menu, soit une tachycardie à 95, 100 ou 110 pulsations à la minute, soit une exophtalmie caractéristique, les yeux brillants au regard tragique, les palpitations et les bouffées de chaleur, la rougeur des téguments faisant suite à une pâleur excessive, les sueurs, les sensations de froid, les œdèmes localisés, prédominant souvent aux paupières, les crises de diarrhée. Ce sont ces signes le plus souvent isolés et qu'il faut s'attacher à déceler par un examen minutieux du malade qui caractérisent le basedowisme fruste. Nous verrons plus loin l'importance capitale qu'il faut attacher à ce syndrome, le plus grand engendreur d'apoplexie séreuse qui se puisse trouver.

M. Milian, pendant la guerre, a observé plusieurs cas d'apoplexie séreuse chez des sujets présentant deux perforations palatines accompagnées d'un syndrome hypophysaire.

Nous reviendrons longuement plus loin sur l'importance que présentent les lésions des glandes endocrines dans l'étiologie et la pathogénie de l'apoplexie séreuse. Leur rôle complexe, souvent insuffisamment mis en lumière, mal étudié — et il faut le dire si difficile à définir, en raison de l'obscurité qui enveloppe nombre des phénomènes qui s'y rattachent — leur rôle apparaît de plus en plus prépondérant au cours des accidents qui nous intéressent. Mais, si obscur et si complexe que leur action puisse paraître, elle est indubitable et l'on ne saurait trop s'y attarder.

La syphilis du sujet

L'apoplexie séreuse peut survenir à n'importe quelle période de la syphilis. L'on en a rapporté arrivées alors que le malade était soigné pour un chancre ; dans d'autres cas, c'était en pleine période secondaire ; enfin, dans les syphilis anciennes, à la période tertiaire, chez des malades n'ayant jamais suivi aucun traitement anti-syphilitique ou qui avaient été insuffisamment traités par quelques injections irrégulièrement faites ou par un traitement buccal pour ainsi dire inexistant. On l'observe fréquemment aussi dans la syphilis héréditaire tardive, chez des malades traités à l'occasion d'un stigmaté. C'est le cas de Nancy, où la malade enceinte avait une dent d'Hutchinson ; c'est le cas aussi de la malade observée dans le service de M. Milian, à qui son médecin traitant avait prescrit du tréparsol pour une kératose palmaire. Et cette fréquence de l'apoplexie séreuse dans l'hérédo-syphilis est, elle aussi, en relation avec les lésions des glandes endocrines. C'est ainsi que dans le cas de M. Milian l'autopsie montre des lésions étendues du corps thyroïde avec vastes territoires de sclérose qui entourent les vésicules thyroïdiennes atrophiées.

Il n'est guère qu'un seul cas où l'hérédo-syphilis semble devoir être traitée sans incident par la médication arsenicale. Nous voulons parler de l'hérédo-syphilis infantile des nourrissons, c'est-à-dire précoce. Malgré l'énergie avec laquelle on traite aujourd'hui ces petits malades dans les ser-

vices d'enfants, les maternités, les crèches, les dispensaires, — surtout par le sulfarsénol sous-cutané ou intra-musculaire et par le 914, — les accidents sont extrêmement rares et nous n'en n'avons pas relevé d'observations publiées dans la littérature. La malade la plus jeune dont nous ayons retrouvé l'histoire est cette jeune fille de 15 ans, traitée par Gaucher en 1912 et morte au milieu de phénomènes excito-paralytiques après l'injection de 0 gr. 30 de salvarsan.

Cette rareté — ou peut-être cette absence d'apoplexie séreuse chez l'enfant — est probablement due au travail de développement intense qui se produit à cette période de l'évolution de l'individu. Toutes les glandes à sécrétion interne sont alors en pleine activité ; les lésions de sclérose ou d'hypertrophie n'ont pas encore eu le temps de se constituer : si elles étaient définitivement installées (comme ce sera le cas plus tard chez l'enfant devenu adulte), elles seraient à l'origine, comme nous le verrons plus loin, de tel ou tel foyer de paralysie vaso-motrice. Pour l'instant, chez l'enfant, — si nous admettons que les dysthyroïdies sont bien souvent d'origine syphilitique, — elles peuvent être guéries par le traitement arsenical.

A quelle période de traitement survient l'apoplexie séreuse ?

Ce n'est pas au début du traitement, comme le prétendent certains auteurs (Leredde en particulier)

que survient l'apoplexie séreuse. C'est à la fin de la cure de 914, — pour prendre le cas le plus fréquent, — au moment où l'on atteint les doses de 0 gr. 60 ou de 0 gr. 75. Le plus souvent, le malade avait parfaitement supporté les premières injections, doses faibles et doses moyennes du même médicament, à moins que dès le début de la cure il n'ait présenté — le cas n'est pas exceptionnel — une crise nitritoïde cutanéomuqueuse typique.

Un fait intéressant à noter, c'est que, de même que la crise nitritoïde généralisée, l'apoplexie séreuse apparaît presque toujours à la même dose donnée chez le même sujet : à tel malade chez lequel l'accident est survenu après l'injection de 0 gr. 60, on pourra ultérieurement, après la guérison par l'adrénaline, injecter 0 gr. 30, 0 gr. 45, sans provoquer d'accidents (cas de Gjessing : *Acta dermato venereologica* 1928).

Une nouvelle injection de 0 gr. 60 pourrait même être tentée puisque l'on vient de pratiquer une médication qui peut être considérée comme un véritable traitement opothératique. Autrement dit, le 914 se comporte ici comme tout autre médicament toxique bien supporté jusqu'à une dose maxima déterminée qui provoque l'intoxication. Nous verrons plus loin dans quelles conditions.

Le temps « d'incubation » de l'apoplexie séreuse

L'apoplexie séreuse est classée dans la série des accidents tardifs : elle survient en général trois ou

quatre jours après l'introduction du médicament dans l'organisme. Cette période est un véritable temps d'incubation ; d'ailleurs, la date du 3^e jour n'est pas pour nous surprendre, car ce 3^e jour est à vrai dire une date capitale pour le métabolisme du médicament. C'est alors qu'il se décompose probablement en produits secondaires, encore mal connus, dont l'action toxique est peut-être à l'origine même de l'apoplexie séreuse.

En vérité, ce n'est pas là une particularité des arsenicaux : c'est pour ainsi dire une loi générale que l'on peut vérifier dans presque tous les cas. « C'est en effet au 3^e jour, dit M. Milian, que tous les médicaments injectés dans les muscles par exemple, produisent la réaction inflammatoire locale qui s'accompagne de gonflement au lieu de l'injection et de réaction fébrile générale ».

L'apoplexie séreuse chez les non-syphilitiques

Bien que les composés arsenicaux soient bien souvent employés dans le traitement de maladies non-syphilitiques telles que le paludisme, le typhus exanthématique, le zona (Milian), l'érythème polymorphe à forme d'hydroa, la dermatite de Duhring, l'on ne retrouve guère dans la littérature d'observations d'apoplexie séreuse chez ces malades. Nous n'en avons relevé qu'une observation due à Tchernoschwartz et datant de 1910. Le malade, atteint de typhus exanthématique, avait reçu 0 gr. 35 de 606 ;

il mourut trois heures après l'injection, après avoir présenté des convulsions épileptiformes, et l'autopsie permit d'observer la congestion de tous les organes.

Cette quasi-absence de l'apoplexie séreuse au cours des maladies non syphilitiques traitées par les médicaments arsenicaux est du plus haut intérêt. Que prouve-t-elle ? Quelle place et quelle importance doit-on lui attribuer dans la recherche de l'étiologie de l'apoplexie séreuse ? C'est le point que nous discuterons plus loin.

CHAPITRE II

La Symptomatologie de l'Apoplexie Séreuse

Voici un malade qui a reçu trois ou quatre jours auparavant une injection de g¹⁴. Pendant cette période, il ne présente que peu ou point de signes d'intolérance, sous forme de malaises transitoires. Mais le plus souvent, au moment de l'injection, il a eu toute une série de petits signes auxquels on n'a pas toujours prêté toute l'attention qu'ils méritaient. C'est une légère rougeur du visage, une sécrétion lacrymale inhabituelle, une salivation exagérée, un goût alliacé que certains sujets ressentent dès que le premier centimètre cube de solution pénètre dans le torrent circulatoire. Sans être des signes pathognomoniques, ces petits signes auraient dû faire redoubler de précautions et de soins.

Brusquement, les signes cardinaux qui caractérisent l'apoplexie séreuse se précisent : le premier

symptôme qui doit immédiatement mettre sur la voie du diagnostic, signe à la fois de début et de la période d'état, phénomène capital, est la *céphalée*.

Un instant légère, simple gêne frontale ou fronto-pariétale, elle augmente aussitôt d'intensité, avec une rapidité foudroyante, devenue plus insupportable d'instant en instant ; le malade se plaint, crie de douleur. Cette douleur horrible est tout à fait caractéristique de l'apoplexie séreuse. Remarquons tout de suite qu'elle ne ressemble en rien à la céphalée de la syphilis nerveuse, — à quelque période qu'on la considère, — céphalée qui est loin d'être aussi aiguë, dont le siège est dans la région occipitale, dure environ une demi-heure, pour diminuer ensuite d'intensité et cesser brusquement : la céphalée est due, en effet, ici, dans la poplexie séreuse, à des troubles congestifs et hypertensifs du liquide céphalo-rachidien.

A cette céphalée ne tarde pas à s'ajouter un malaise souvent mal défini et mal caractérisé ; dans certains cas plus nets (cas de M. Milian, 1914), il s'agit d'une véritable asthénie, le malade, extrêmement abattu, s'étend sur le lit en proie à cette fatigue spéciale que l'on décrit habituellement comme l'apanage de l'insuffisance surrénale. Incapable, sans effort impressionnant, du moindre mouvement, en proie à cette fatigue musculaire si caractéristique, le malade semble complètement anéanti.

Appelé auprès de ce sujet, le médecin le trouve couché sur son lit, *la face rouge* — signe réalisé

dans l'intoxication arsenicale — et enflée. Cette teinte rouge est constante dans l'intoxication arsenicale. Ce n'est, en effet, pas la teinte violacée de l'hémiplégique, dans le coma. C'est, dit M. Milian, le visage rouge vif, rouge rosé, comme l'intoxiqué par l'oxyde de carbone.

Le médecin est frappé par l'enflure des lèvres plus marquée encore que celle des autres parties du visage ; les conjonctives sont congestionnées, la langue apparaît œdématisée, et le malade a l'impression qu'elle emplit entièrement la cavité buccale. La luette, enflée, œdématisée, amène parfois des accès de toux quinteuse et sèche.

Il est bien aisé de reconnaître dans ce tableau l'aspect bien connu de la crise nitritoïde. Dans quelques cas, heureusement plus rares — car ce sont les plus graves et qui amèneront presque fatalement la mort malgré le traitement institué — le malade présente l'aspect de la crise nitritoïde blanche, avec son facis pâle aux lèvres bouffies, à la peau froide et couverte de sueurs. C'est, dit M. Milian l'aspect des shockés de guerre.

Bientôt se déclarent les nausées suivies de vomissements d'abord alimentaires, puis séro-sanglants et accompagnés d'une diarrhée profuse.

Le malade entre dans la phase d'agitation. Le facies, jusque-là rouge, devient grippé, péritonéal, cadavérique ; c'est le moment des *convulsions épileptiformes*. Convulsions d'abord toniques, véritable état de raideur et de contraction : essaie-t-on de

tendre l'avant-bras sur le bras pour faire une injection intra-veineuse, pour prendre la tension artérielle, l'on n'y parvient pas. Cette phase tonique qui dure quelques minutes fait place bientôt à la phase clonique au cours de laquelle le malade est agité de convulsions le plus souvent généralisées et rappelant celles du mal comitial ; ou bien encore les convulsions demeurent localisées à un membre, se présentent comme une épilepsie Bravais-Jacksonienne. Parfois, au cours de la première phase — la phase tonique — le sujet présente un véritable opisthotonos.

D'ailleurs le malade ne répond plus aux questions qu'on lui pose, n'exécute plus les commandements, même les plus simples, et c'est à peine si, à l'appel de son nom, il ouvre encore les yeux. Puis ce dernier signe de conscience disparaît à son tour : il entre dans le coma le plus complet.

Les réflexes tendineux persistent le plus souvent, tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Il s'installe souvent un signe de Babinski bilatéral et l'on trouve du clonus de la rotule.

Il peut se faire que l'on trouve un signe d'Argyll-Robertson ; c'est là l'exception. Le plus souvent les pupilles réagissent tant à la lumière qu'à l'accommodation, sont égales et régulières. En tous cas le signe d'Argyll, lorsqu'il existe, est toujours antérieur à l'apoplexie séreuse.

Le réflexe cornéen disparaît et réapparaît au

cours de la crise, sous l'influence du traitement adrénalinique.

Le réflexe oculo-cardiaque est très positif, et comme l'ont montré Babalian et Juster le nombre des pulsations peut tomber à la moitié du chiffre initial.

La température est variable : le plus souvent l'hyperthermie est marquée, 38,5 ou 39 et peut aller, dans certains cas, jusqu'à 40° et 42° (obs. Milian). Ainsi que l'a indiqué Milian le pronostic est d'autant plus grave que la température s'élève plus haut, comme dans l'hémorragie cérébrale. Quant à la tension artérielle elle est bien paradoxale : voici un malade à qui l'on vient d'injecter un médicament éminemment vaso-dilatateur ; et que trouve-t-on ? Une hypotension à laquelle on serait bien en droit de s'attendre ? Non, une hypertension manifeste, se traduisant au Pachon par une maxima allant de 20 à 25.

Dans les huit ou dix premières heures l'anurie s'installe puis survient l'oligurie.

Chez ce malade pratiquons une ponction lombaire. Que trouvons-nous ? Un liquide céphalo-rachidien clair plus ou moins hypertendu, une grosse quantité d'albumine due à l'inondation séreuse des espaces sous-arachnoïdiens, peu ou pas de lymphocytose. Remarquons tout de suite que, au cours de la méningite syphilitique, la lymphocytose du liquide est très marquée. Le Wassermann pratiqué dans le liquide céphalo-rachidien est très souvent négatif.

Cet examen du liquide céphalo-rachidien au cours de l'apoplexie séreuse est du haut intérêt. La totalité de Wassermann est négatif.

C'est ainsi que dans l'observation de MM. Milian et Garnier, que nous citons plus loin, la ponction lombaire donne :

Cellule Nageotte : 8 éléments par mm³.

Albumine : 0 gr. 85.

W., négatif.

Dans l'observation de M. Solente :

Albumine : 1 gr. 25.

Lymphocytes : 6.

W. : négatif.

Quelle est l'évolution de l'apoplexie séreuse ? Et tout d'abord y a-t-il des cas plus graves les uns que les autres ? Oui certes, et nous l'avons déjà dit plus haut. Ce sont ceux où les malades présentent ce faciès de shockés de guerre, à la peau froide et visqueuse. En général, les cas sont d'autant plus graves que les signes d'intoxication sont plus marqués. Mais, en réalité, l'évolution des accidents dépend avant tout du traitement que l'on institue : la médication adrénalinique.

Cette médication est peut-être, dans tout l'arsenal de la thérapeutique moderne, la plus impressionnante de toutes, si l'on considère le traitement des crises nitritoïdes généralisées où localisées.

Voici un malade qui semble devoir mourir dans quelques instants : ses yeux injectés, ses lèvres gonflées, ses vomissements, son pouls à 120, son angoisse extrême, signes auxquels font suite un état syncopal, semblent être le prélude de la mort. Et il suffit, souvent, pour la rappeler à la vie, de lui injecter selon la méthode de M. Milian, sous la peau, dans les muscles et dans les veines, le médicament spécifique des crises nitritoïdes en général et de la crise nitritoïde localisée au cerveau, l'apoplexie séreuse en particulier, l'adrénaline.

Véritable « antagoniste du Salvarsan » l'adrénaline, dans un grand nombre de cas, guérit l'apoplexie séreuse, ou bien fait rétrocéder les signes avant-coureurs de la crise. Elle permet souvent les injections aux doses les plus fortes aux « intolérants » de l'arsenic ; ou bien lorsque les accidents s'annoncent ou se précipitent, elle agit en véritable antagoniste.

Cet antagonisme est le résultat d'une véritable action opothérapique, s'adressant à la glande surrénale et aussi au système endocrino-sympathique dans son ensemble ? C'est là la partie obscure et cependant fort intéressante de la question. On sait à quel point le système endocrino-sympathique est sensible à l'action de l'adrénaline, combien sont vives les réactions qui se produisent sous l'influence de l'injection de ce produit. Et ne peut-on pas admettre que l'adrénaline joue ici le rôle rempli par les extraits ovariens

hypophysaires, thyroïdiens, des extraits glandulaires en un mot — dans d'autres insuffisances à caractère plus chronique.

Quoi qu'il en soit, l'adrénaline demeure le médicament de choix et le médicament héroïque de l'apoplexie séreuse. Il faut employer un produit parfaitement pur, une solution au millième.

L'on ne doit pas hésiter non plus, en ce qui concerne l'importance des doses. Il faut les multiplier : per os, sous-cutanées et intra-musculaires de 1 à 2 milligrammes, de demi-heure en demi-heure, dans les veines la « rinçure de seringue » et au besoin un quart ou même un demi-milligramme dilué dans 100, ou 200 cc. de sérum physiologique. L'addition de solution de soude normale à la dose de 25 gouttes dans 50 cc. de sérum physiologique est un excellent adjuvant.

M. Gougerot ajoute souvent à la médication adrénalinique la transfusion sanguine qui lui a donné, dans certains cas, les meilleurs résultats.

Il est curieux de voir comment, sous l'influence de l'adrénaline, rétrocedent passagèrement ou définitivement les signes qui traduisent l'intoxication ou l'insuffisance du système endocrino-sympathique, en particulier la fatigue musculaire, la rougeur du visage.

Les autres vaso-constricteurs endocriniens méritent également d'être employés, l'hypophyse sur-

tout, dont le siège intra cranien semble indiquer qu'elle a un rôle dans la régulation de la circulation cérébrale.

CHAPITRE III

L'Expérimentation

Pour bien comprendre le mécanisme des accidents qui constituent l'apoplexie séreuse, il nous faut étudier la marche qu'elle suit, chez le lapin (signes cliniques et signes anatomiques) lorsqu'on injecte à ce dernier, dans la veine marginale de l'oreille, des doses toxiques mortelles de novarsénobenzol.

Prenons, par exemple, un lapin neuf, non syphilitique, du poids moyen de 1 kg. 500 et injectons lui une solution de 914 dans le sérum physiologique, à raison de 2 centigrammes par centimètre cube de sérum. Que se passe-t-il ? Tout d'abord et pendant un temps assez long qui varie avec la rapidité de l'injection, aucun phénomène ne se produit et seuls quelques mouvements de défense caractérisent cette période. Mais bientôt l'animal se met à crier, traduisant ainsi sa souffrance, puis il perd ses urines et ses matières fécales. Aussitôt après se

manifeste un signe qui est constant et de toute première importance, c'est *l'exophtalmie* accompagnée de mydriase, les yeux de l'animal sont exorbités, ses fentes palpébrales élargies en même temps qu'augmente la sécrétion conjonctivale. C'est alors que naissent les convulsions épileptiformes qui conduisent au coma, ou tout au moins au subcoma, au cours duquel l'animal succombe (Milian). C'est nous le voyons, le tableau typique de l'apoplexie séreuse que nous avons décrite plus haut chez l'homme.

Si la dose n'a pas été assez forte la mort peut survenir seulement 24 ou 48 heures après l'injection. Mais il nous faudra toujours des doses considérables pour la provoquer.

Nous avons pu, dans le laboratoire, de M. Millian faire quelques expériences instructives à cet égard et que nous allons résumer ci-dessous.

LAPIN N° 1

Poids : 2 kg. 600.

Solution injectée : 0 gr. 60 de 914 dans 60 cc. de sérum physiologique.

9 heures 40 : Début de l'injection.

9 h. 45 : perte de matières fécales, le lapin ayant reçu la moitié du liquide.

10 h. : perte des urines.

Mouvements convulsifs de la tête, fente palpébrale élargie.

11 h. 15 : mouvements de mastication, écoulement de salive.

Le lendemain, le lapin après de nombreuses selles séreuses avait maigri de 200 gr., huit jours après de 400 gr., ce pendant que son état général était parfaitement conservé.

LAPIN N° 2

Poids : 2 kg. 650.

Solution : 5 gr. 70 de 914 dans 285 cc. de sérum (dilution 1 pour 2).

11 h. 7 : le lapin reçoit 1 gr. 20.

11 h. 30 : 1 gr. 50.

11 h. 32 : émission de matières fécales et d'urines.

11 h. 44 : le lapin reçoit 1 gr. 50.

11 h. 45 : Quelques convulsions épileptiformes généralisées débutant aux membres antérieurs gagnant le tronc et les membres postérieurs.

11 h. 50 : le lapin reçoit 1 gr. 50, la respiration devient alors incomptable, l'animal pousse des cris.

L'œil devient saillant, il s'installe une *exophthalmie* très marquée, la sécrétion conjonctivale augmentée, le cul-de-sac conjonctival est plein et contient environ 1 cc. de liquide.

12 h. : émission d'urines, ventre ballonné, tremblement généralisé, respiration irrégulière, convulsions épileptiformes, généralisées, cris.

12 heures : Mort.

Autopsie : L'ouverture de la boîte crânienne révèle une exsudation abondante séro-sanguine.

L'encéphale est le siège d'un œdème cérébral important, la coupe du cerveau montre une surface luisante, sans exsudation séreuse dans les ventricules.

L'ouverture de la cavité thoraco-abdominale montre une très abondante exsudation séreuse baignant les viscères avec piqueté hémorragique au niveau de tous les organes.

Tous les viscères sont le siège d'une exsudation semblable, la coupe de l'intestin montre une paroi infiltrée, tandis que, de la lumière, s'écoule un liquide mélangé à des matières fécales liquides.

La paroi de l'intestin est parsemée d'hémorragies punctiformes.

Le foie et les reins sont œdématiés et plus congestionnés que normalement. La vésicule biliaire est largement distendue.

Les poumons, très congestionnés, sont le siège d'un œdème comparable à celui de l'œdème aigu du poumon.

On prélève des coupes du cerveau, des surrénales, de la glande thyroïde, des reins, qui présentent des signes d'œdème sans altérations cellulaires.

Lésions de thrombose.

LAPIN N° 3

Poids : 2 kgs 450.

Solution : 0 gr. 30 de 914 provenant d'une série réputée très toxique et datant de 1913 (Boîte n° E2590).

Dilution : 2 cgr. par cc.

11 heures : début de l'injection.

11 h. 10 : fin de l'injection.

11 h. 15 : émission d'urines et de matières fécales.

Exophtalmie énorme.

Le lapin, très abattu, meurt le lendemain.

LAPIN N° 4

Poids : 3 kgs.

Solution : novar demeurée à l'air dans des ampoules ouvertes pendant 48 heures.

Dilution : 2 cgr. par cc. Poids total reçu : 2 gr. 70.

11 h. 30 : début de l'injection.

11 h. 35 : le lapin reçoit 0 gr. 90 : quelques convulsions épileptiformes.

11 h. 45 : le lapin reçoit 0 gr. 90 : diarrhée séreuse abondante.

11 h. 50 : émission d'urines. Fin de l'injection.

12 h. 40 : exophtalmie marquée, l'œil est saillant, exorbité. Convulsions épileptiformes généralisées.

12 h. 45 : Mort.

Autopsie :

Pratiquée 24 heures après la mort, elle montre à l'ouverture de la cavité thoraco-abdominale une abondante exsudation séro-sanguinolente qui l'envahit tout entière.

On retrouve la même exsudation dans les viscères : elle est cependant moins importante que celle notée chez le lapin n° 2, surtout au niveau du foie

qui est moins gonflé, de la vésicule biliaire qui est moins distendue, du tube digestif, dont les parois demeurent infiltrées, mais dont la diarrhée a évacué tout le liquide qu'il contenait.

Au contraire, la congestion des viscères abdominaux est plus intense que celle constatée chez le lapin n° 2 ; elle est particulièrement marquée sur le foie, les reins, l'intestin grêle ; sur les parois de ce dernier, ainsi que sur celles de la vessie, l'on retrouve des thromboses veineuses et des taches ecchymotiques.

La rate est un peu augmentée de volume et de couleur violacée très congestive.

Les poumons, tout particulièrement, sont le siège d'une congestion, mais ne présentant pas l'œdème aigu marqué du lapin n° 2.

Le cerveau est de volume normal, mais la coupe apparaît luisante, traduisant l'œdème cérébral.

LAPIN N° 5

Poids : 2 kgs. 500.

Solution : 1 gr. par kg. d'animal.

Dilution : 2 cgr. par cc.

Poids total de novarsénobenzol : 2 gr. 50.

10 h. 20 : Début de l'expérience.

10 h. 30 : Mouvements spasmodiques ; perte des matières fécales.

10 h. 40 : Perte des urines. Exophtalmie.

10 h. 45 : Fin de l'expérience.

12 h. : Mort dans le subcoma, après convulsions épileptiformes.

Autopsie : Exsudation séreuse dans la cavité thoraco abdominale. Hémorragies multiples à la surface des viscères, en particulier sur le tube digestif.

LAPIN N° 6

Poids : 1 kgr. 500.

Solution : 0 gr. 50 par kg., demeuré à l'air pendant 5 jours et devenu brun.

Dilution : 2 cgrs par cc.

Poids total de novarsénobenzol : 0 gr. 75.

10 h. 30 : début de l'injection.

11 h. : fin.

Exophtalmie marquée avec sécrétion conjonctivale intense.

Le lapin ne meurt pas.

LAPIN N° 6 BIS

Poids : 1 kgr. 500.

Solution : 0 gr. 50 par kg. de novar frais.

Poids total de novarsénobenzol : 0 gr. 75.

Dilution : 2 cgrs. par cc.

10 h. 15 : début de l'expérience.

10 h. 20 : exophtalmie.

14 h. 20 : mort après une diarrhée séreuse profuse : le lapin, extrêmement abattu, était dans le subcoma. Pas de convulsions épileptiformes.

Autopsie : Peu d'exsudation séreuse dans la cavité abdominale.

Le foie est hypertrophié.

Les reins volumineux et oedématiés.

Il n'existe pas d'hémorragies.

LAPIN N° 7

Poids : 1 kg. 500.

Solution : 606 en solution neutralisée par la soude à 1 p. 100.

Dilution : 1 p. 100.

Poids total de 606 : 0 gr. 20.

Mort en 3 minutes avec une exophtalmie intense et mydriase, convulsions épileptiformes et coma.

Autopsie : Abondante exsudation séreuse.

Gonflement et congestion des vaisseaux à la surface des viscères.

Tels sont les faits. Quels sont donc les renseignements qu'ils nous fournissent et quelles conclusions pouvons-nous en tirer ?

I. — Les lapins traités ont présenté le tableau clinique et anatomique typique de l'apoplexie séreuse

Il est en effet bien aisé de reconnaître dans les différentes expériences le tableau que nous avons décrit chez l'homme. Tous les signes se retrouvent ici au grand complet. Les cris qui révèlent la douleur — sans doute la céphalée — les troubles diges-

tifs et urinaires, les convulsions et la mort dans le coma ou dans le subcoma, voilà bien sans doute un tableau qui rappelle singulièrement la marche des événements chez l'être humain.

Mais ce n'est pas seulement l'identité des signes cliniques ; c'est aussi celle des lésions trouvées à l'autopsie qui nous frappe et nous permet de conclure à la similitude des accidents. L'inondation séreuse, l'œdème du cerveau et des viscères, la congestion des méninges et des différents organes, le piqueté hémorragique sont les mêmes dans les deux cas. En un mot, l'œdème et la congestion, les deux signes capitaux de l'apoplexie séreuse à l'autopsie, se retrouvent intégralement chez les lapins étudiés.

Enfin, l'examen histologique vient lui aussi corroborer ces faits : les thromboses, les lésions d'œdème sans altérations cellulaires.

Cette remarquable identité des deux tableaux nous permet d'affirmer que les lapins dont les doses toxiques de novarsénobenzol ont provoqué la mort ont succombé à l'apoplexie séreuse.

II. — Un signe capital : l'exophtalmie

Parmi tous les signes qui ont notre attention au cours de l'étude de l'apoplexie séreuse chez le lapin, l'un d'eux, par sa constance, son intensité, par les enseignements qu'il comporte, doit être placé au premier rang : nous voulons parler de l'exophtalmie.

Chez tous les animaux traités, ce signe existe, partout nous avons été frappés par ces yeux exorbités, saillants, humides, ces fentes palpébrales élargies et détendues. Or, il est une affection qui nous donne, elle aussi, ce signe primordial : c'est la maladie de Basedow, le goître exophtalmique. Comment, en présence du tableau que nous avons décrit, ne pas songer à relier les deux affections et ne pas leur assigner une relation de cause à effet ?

III. — Les doses

Or, comment ont été provoqués les accidents qui se présentent indubitablement comme une crise d'apoplexie séreuse ? En injectant à l'animal des doses très élevées de 606 ou de 914, doses toxiques, dont la nocivité a été accrue en certains cas par une oxydation à l'air ou bien parce que l'on s'est adressé à une série de fabrication particulièrement toxique.

C'est donc une véritable *intoxication* que l'on a fait subir aux lapins, puisque nous avons dû atteindre la dose formidable de 2 gr. 15 par kilogramme d'animal L.2 pour obtenir la mort immédiate, de 1 gramme par kilo lorsque le lapin est mort une heure après l'injection, et de 0 gr. 35 lorsque la mort n'est survenue que le lendemain.

Une dose de 0 gr. 23 par kg. L. 1 n'a provoqué aucun accident (lapin n° 1). Et ce poids correspon-

draît chez un homme de 70 kilos à une dose de 16 gr. 19 de novarsénobenzol.

Or, il a fallu des doses bien inférieures à celle-ci pour provoquer la mort d'un individu. Soixante centigrammes de 914, parfois moins encore, ont suffi et l'apoplexie séreuse s'est déclarée. Quelle est donc la raison de cet écart énorme? Il doit être rapporté à deux causes essentielles.

1° *La durée raccourcie du temps d'incubation*, cet intervalle libre que nous avons décrit plus haut. Chez les lapins traités, la mort est survenue immédiatement, ou tout au moins, après très bref délai après l'injection. Chez l'homme, au contraire, les accidents ne se déclarent que trois jours après.

2° *Les animaux traités étaient bien portants, sans tares, non syphilitiques*. Il leur manquait cet état antérieur, ce terrain spécial que nous étudierons plus loin, et qui favorise l'apparition des accidents qui caractérisent l'apoplexie séreuse : les altérations endocrino-sympathiques, « primum movens » des morts par les composés arsenicaux.

CHAPITRE IV

La Pathogénie de l'Apoplexie Séreuse

Dès le début de la médication par les arsénobenzènes, nombreuses survinrent les discussions que soulevaient les accidents provoqués par ces médicaments. Et depuis cette époque, médecins, thérapeutes et pharmacologues sont bien loin d'être d'accord sur la pathogénie de ces accidents. Les causes de l'apoplexie séreuse, son mécanisme, suscitent chez chaque auteur des théories nouvelles et l'on peut dire que toutes les opinions ont été défendues, les plus invraisemblables même n'ayant pas été délaissées. Et comment s'étonner de toutes ces luttes lorsque l'on songe à l'angoisse du médecin se posant, face à face avec sa conscience, cette question terriblement angoissante : dois-je pour soigner mon malade lui injecter un médicament qui peut le tuer ? Et seconde question, non moins embarrassante, A quels malades les arsénobenzènes seront-ils fatals ?

C'est dire tout l'intérêt de la pathogénie de l'apo-

plexie séreuse, problème angoissant à plus d'un titre, l'un des plus graves de la médication arsenicale.

Nous allons passer successivement en revue les différentes théories qui ont été défendues tant en France qu'à l'étranger.

I. — Les fautes d'asepsie

Cette théorie est de toute évidence la moins probable aussi bien que la moins soutenue ; l'on peut admettre, en effet, de nos jours que le médecin prend les précautions nécessaires pour éviter un rapproche de ce genre.

La théorie d'Axel Cedercreutz (6° Congrès de Dermatologie des pays du Nord. Helsingfors, août 1924) se rapporte indirectement à cette opinion. Cet auteur prétend qu'il faut rapporter les crises en général aux taches brunes que laisse le médicament sur les seringues insuffisamment nettoyées et qui sont le reliquat du novarsénobenzol oxydé.

II. — Les Wasserfehler

Jakimow et Koll ont montré (*Munchener medizinische Wochenschrift*) que les endotoxines bactériennes (*B. coli* en particulier) augmentent la toxicité du salvarsan chez des souris saines et l'augmentent plus encore chez des souris atteintes de trypanosomiasis, Wechselmann, qui attribue à ces endotoxines les céphalées, l'élévation de la température,

les nausées, les vomissements et la diarrhée, n'y rattache cependant pas l'apoplexie séreuse.

Cette théorie est bien peu vraisemblable. Comment expliquer, si on l'admet, les apoplexies séreuses survenues après l'absorption des médicaments par la bouche, le tréparsol par exemple?

Et d'où proviendraient les endotoxines bactériennes? Elles seraient le fait de l'eau distillée vieillie, préparées plusieurs jours avant l'injection. Or il suffit de considérer un instant les nombreux malades qui se pressent aux consultations vénéréologiques pour comprendre que des provisions d'eau distillée fraîche sont bien souvent indispensables.

III. — L'anaphylaxie

Une seconde théorie qui a joui pendant longtemps et qui jouit encore aujourd'hui de la faveur d'un grand nombre d'auteurs (M. Ravaut) est celle de l'anaphylaxie.

Depuis les découvertes de Charles Richet, depuis les travaux de Widal et de ses élèves, cette théorie a trop séduit les chercheurs pour que quelques-uns n'essaient pas d'y rattacher un accident de l'importance de l'apoplexie séreuse.

« Aujourd'hui, écrit Besredka, on voit l'anaphylaxie partout, et pour peu qu'un phénomène biologique sorte du cadre ordinaire on ne manque pas de le regarder comme relevant de l'anaphylaxie. »

On peut d'ailleurs, et les différents auteurs n'y

ont pas manqué, envisager la question de l'anaphylaxie sous deux formes différentes : 1° l'idiosyncrasie et 2° l'anaphylaxie vraie.

a) L'IDIOSYNCRASIE. — L'idiosyncrasie est, comme on le sait, cette sensibilité particulière qu'ont certains individus à l'encontre de certains corps. Cette susceptibilité peut s'exercer à l'égard de certains aliments, crustacés, moules, lait de vache, blanc d'œuf, etc., elle peut s'adresser de la même façon à certains médicaments, l'antiyprine qui provoque les antipyrinides, que connaissent bien les dermatologistes, la morphine, qui provoque des nausées, des vomissements et parfois un état syncopal, et bien d'autres encore, les malades étant littéralement empoisonnés par des doses minimales.

C'est cette théorie que déjà Ehrlich invoquait en 1910, dans son ouvrage : *Die experimentelle Chemotherapie*, tout en faisant d'ailleurs, dans l'apoplexie séreuse, une large place aux troubles cardiaques.

C'est la même opinion que Franckel et Grouven (*Munch. med. Woch.*, 1910, n° 34) et Tomaszewski (*Derm. Zeitsch.*, 1913, n° 20) soutenaient avec ardeur.

Outre que ce terme d'idiosyncrasie n'explique guère les faits qu'il décrit, qu'il remplace par un mot des phénomènes d'observation, et couvre d'une apparence scientifique l'ignorance que nous conser-

vons à l'égard de certains d'entre eux, la théorie que nous venons de citer ne satisfait guère l'esprit. Comment expliquer, si nous l'admettons, que l'apoplexie séreuse survienne à la cinquième ou à la sixième injection par exemple, au moment où le sujet reçoit déjà des doses importantes alors que les premières n'ont donné aucune réaction, n'ont provoqué le moindre incident. Les phénomènes que l'on peut rattacher à l'idiosyncrasie, antipiriné, intolérance à l'égard de la morphine, etc., apparaît à la première absorption même s'il ne s'agit que de doses minimes, de doses infinitésimales.

b) ANAPHYLAXIE. — L'anaphylaxie vraie a été invoquée par M. Ravaut, par Iwashinzew, (*Munch. med. Woch.*, 1912, n° 15), par Bruckler (*Deutsche med. Woch.*, 1912, n° 34) par Wechselmann (*Deutsche med. Woch.*, 1912, n° 25) et enfin par Tomaszewski (*Derm. Zeitsch.*, 1913, n° 20).

Or, qu'est-ce que l'anaphylaxie? C'est cette curieuse prédisposition de l'organisme, après une première introduction d'un corps étranger, — souvent un colloïde, — de manifester des accidents graves au moment d'une introduction nouvelle, accidents que n'avait pas produit la première. On dit que l'organisme est anaphylactisé ou sensibilisé, et son sérum renferme une substance qui, injectée à un organisme sain, lui confère cette prédisposition.

Les accidents anaphylactiques peuvent être classés en deux catégories, les uns locaux, c'est le phé-

nomène d'Arthus, que caractérisent la rougeur, l'œdème et la nécrose au point d'injection, les autres généraux : c'est le choc anaphylactique. C'est l'apparente ressemblance clinique avec les crises nitritoïdes qui a si vivement frappé les auteurs partisans de cette théorie.

On peut opposer à cette opinion de multiples objections. Et, d'abord, pourquoi l'anaphylaxie ne se manifesterait-elle jamais ici par des signes locaux, par le phénomène d'Arthus. Les douleurs que provoquent certaines injections sous-cutanées ne s'accompagnent ni de rougeur, ni d'œdème, ni de nécrose d'origine anaphylactique. Ensuite comment expliquer une apoplexie séreuse survenant à la première injection. C'est à vrai dire un cas tout exceptionnel, mais il s'est malgré tout présenté.

Une autre objection tout aussi péremptoire, nous semble-t-il, celle de la date la plus fréquente de l'apoplexie séreuse. Celle-ci, nous l'avons vu, survient à la 5^e injection. Plus tard, une fois guérie par l'adrénaline, nous pouvons injecter à notre malade des doses inférieures à celle qui a provoqué l'apoplexie séreuse sans provoquer d'accident. Or, nous sommes bien loin de la succession des accidents qui caractérisent l'anaphylaxie où la marche des événements est exactement l'inverse de celle que nous venons de décrire : l'on injecte à un malade 50 cc. de sérum antidiphthérique par exemple ; aucun accident. Chez ce même sujet trois semaines plus tard, injectons une dose minime du même sérum, 5 cc.

par exemple : c'est alors qu'éclate le choc anaphylactique.

IV. — La colloïdoclasie

Kritchewsky dans : *Archive für Dermatologie und Syphigraphie*, 1923, décrit cette théorie. Il invoque un processus conditionné par les modifications du degré de dispersion des colloïdes du sang, et qui serait à l'origine de tous les accidents des arsenicaux.

L'auteur donne trois séries d'expériences et partant trois séries d'arguments

a) La propriété particulièrement marquée du salvarsan de modifier les colloïdes in-vitro, il diminuerait le degré de dispersion de ces colloïdes, comme il diminue celui des éléments du sang. Pour vérifier ce phénomène il suffirait de doses minimales de produit (0 gr. 0001).

b) La propriété qu'aurait le salvarsan de diminuer de la même façon le degré de dispersion des colloïdes de l'organisme in vivo. Pour constater cette diminution du degré de dispersion, l'auteur s'appuie sur la réaction de déviation du complément et le dosage de ce complément avant et après l'injection de salvarsan : il constate que la quantité de complément dans le sérum du cobaye diminue dans le sérum après l'injection de salvarsan phénomène que l'auteur explique par une diminution du degré de dispersion des colloïdes du sérum. Dans

les cas de mort des animaux traités par le salvarsan, les altérations du degré de dispersion dans le sang sont tellement massives, que l'on peut constater à l'autopsie des thromboses dans le cœur droit et dans les veines caves supérieure et inférieure. Cette précipitation des particules, dit l'auteur, est la cause déterminante des troubles provoqués par les arsénobenzènes.

c) L'analogie qui existe entre le tableau clinique et les altérations anatomiques de l'apoplexie séreuse et du choc anaphylactique et des processus analogues au cours desquels les modifications de la dispersion des colloïdes du sang peuvent être vérifiés.

Il n'est pas besoin d'insister beaucoup pour comprendre combien sont théoriques les affirmations de cet auteur, et combien sont nombreuses les causes d'erreur auxquelles l'on s'expose lorsqu'on entreprend de défendre une telle conception. Un argument qui suffit à lui seul à renverser cette théorie est le suivant donné par M. Milian. Comment l'adrénaline, médicament vaso-constricteur par excellence, dont l'action est de contracter les vaisseaux, et par conséquent d'en diminuer la lumière, arrêterait-elle les phénomènes d'apoplexie séreuse ou de crise nitritoïde généralisée, si l'on pouvait invoquer à leur origine un tel mécanisme.

De plus, la ressemblance clinique entre l'apoplexie séreuse et certains chocs anaphylactiques ne doit pas être exagérée.

V. — L'apoplexie séreuse, accident syphilitique

Nous avons réuni sous ce titre toute une série de théories dans lesquelles les auteurs incriminent, d'une façon ou d'une autre la syphilis à l'origine de l'apoplexie séreuse. A vrai dire, on peut encore les subdiviser en deux groupes :

a) Un premier groupe classe l'apoplexie séreuse dans les *neurorécidives*.

b) Un second groupe la classe dans ces accidents que l'on désigne sous le nom de réactions d'*Herxheimer*, et auxquels l'on tend aujourd'hui à donner le nom de réactions de conflit thérapeutique.

a) **LES NEURORÉCIDIVES.** — Ce seul titre nous indique la voie dans laquelle se sont engagés les auteurs. Qu'est-ce qu'en effet, qu'une *neurorécidive*? C'est un accident syphilitique, cérébral ou nerveux, survenant en général trois à six semaines après une cure d'une médication antisiphilitique quelconque. Une paralysie faciale, des troubles de la vue imputables à une névrite optique, des troubles auditifs, une paralysie des nerfs moteurs de l'œil, voire une hémiplégie, peuvent être observés. Ces *neurorécidives*, dont l'origine a été si vivement discutée, et que l'on a si longtemps et avec tant d'insis-

tance rapportées à la série des accidents du salvarsan, ne sont, comme l'a montré Bénario, qu'un réveil de la syphilis par un traitement insuffisant, chez un sujet et dans un cas donné. Les neurorécidives, pour guérir rapidement, ne demandent qu'un nouveau traitement arsenical intensif : telle paralysie faciale, apparue après la cure arsenicale, trop faiblement conduite, disparaît dès que l'on a administré au sujet des doses massives du même médicament.

Outre les objections que l'on peut opposer à la théorie syphilitique en général (et que nous verrons en discutant la théorie d'Herxheimer), la description que nous venons de donner de la neurorécidive est la meilleure critique de cette théorie. La continuation du traitement arsenical chez notre malade atteint d'apoplexie séreuse entraînerait la mort à bref délai, et ne laisserait aucun doute sur la cause qui l'a provoquée.

2° LA RÉACTION D'HERXEIMER. — Nous arrivons à l'une des théories qui ont trouvé les partisans les plus nombreux et les plus ardents. Théorie de la première heure, elle conserve encore pour certains l'attrait qu'elle avait aux premiers jours de la médication arsenicale. Défendue en France par Leredde et Jamin, en Allemagne, par Pinkus, actuellement encore en Hollande par Gessing, elle compte à son actif des défenseurs obstinés.

D'après ces auteurs, le salvarsán aurait une action biologique élective sur les spirochètes, action qui se manifesterait par un œdème au niveau des foyers syphilitiques latents, une réaction laissant un reliquat qui donnerait des troubles ultérieurs après un délai plus ou moins long.

La même réactivation pourrait d'ailleurs être causée par l'iode ou le mercure. Elle est indépendante du médicament choisi et ne dépend que de la maladie du terrain, la syphilis, le mode de réaction des tissus syphilitiques étant l'hyperhémie et l'œdème.

A l'appui de sa théorie, Leredde donnait un certain nombre d'arguments :

1° L'apoplexie séreuse pour cet auteur apparaît au début du traitement par les arsénobenzènes.

2° Elle s'observerait exclusivement dans deux conditions :

a) Chez les malades atteints de syphilis récente à la fin de la période primaire, ou au début de la secondaire.

b) Chez des malades atteints de syphilis ancienne ou héréditaire, mais qui présentent tous des lésions cérébrales, paralysie générale, tabès, etc.

3° Dans la thèse de Jamin, on voit que 15 malades sur les 38 observations recueillies, par divers auteurs, ne présentent, à l'autopsie aucune lésion nerveuse. Par contre, onze autres montrent des lé-

sions méningées, ces lésions étant caractérisées par de la leptoméningite, les méninges étant parfois épaissies, parfois aussi adhérentes.

L'apoplexie séreuse, dit cet auteur, survenant surtout dans les syphilis récentes, il ne faut pas s'étonner si l'on ne trouve à l'autopsie que des lésions minimales puisque le processus n'est encore qu'à son début.

4° Toujours dans la même thèse, on lit que chez sept sur trente-huit des malades la ponction lombaire, pratiquée avant et après l'injection de salvarsan, a révélé l'existence d'une lymphocytose et d'une réaction de Wassermann positive, déterminées ou exagérées par le médicament, signes de réaction d'Herxheimer méningée.

Voyons maintenant quelques arguments donnés par Pinkus qui invoque et soutient la même théorie :

1° Les petites doses employées ne permettent pas l'hypothèse d'une intoxication.

2° Il est bien difficile de s'imaginer une oxydation du salvarsan dans l'organisme même.

3° Mais malgré ces raisons, cette intoxication par le salvarsan ou par les produits qui en dérivent serait encore admissible, si la syphilis ne donnait les mêmes symptômes dans le cas, où l'arsenic n'a pas été employé.

Et à l'appui de cette assertion, Pinkus cite un cas de Poetzi et Schuller, observation que l'on retrouve

très souvent citée dans la littérature allemande : une femme de 33 ans, dont le mari est syphilitique et qui n'a jamais reçu de traitement, présente brusquement des crises épileptiques localisées au bras droit à la face, à la tête. On institue un traitement mercuriel et la malade reçoit 0 gr. 10 de salicylate de mercure. L'état comateux dans lequel est plongée cette malade à la suite de cette injection alterne avec du délire auquel fait suite une apathie marquée. Les jours suivants elle paraît assez obnubilée, l'on injecte à nouveau 0 gr. 02. C'est alors qu'apparaissent outre le délire, des mouvements cloniques dans le bras droit ; les jours suivants l'épilepsie augmente et des crampes violentes partent du bras droit, et gagnent la jambe, la tête et le côté gauche du corps. Après un coma profond la malade meurt.

A l'autopsie, on trouve un cerveau œdémateux, des hémorragies punctiformes multiples, et dans le noyau lenticulaire gauche des foyers de ramollissement gris rougeâtre ; légers amas de lymphocytes dans la pie-mère et modifications de l'épendyme, symptômes de syphilis.

Les os du crâne sont épaissis et sclérosés.

Etant donné les lésions du crâne, dit l'auteur, il faut supposer un processus syphilitique assez ancien. La syphilis ou tout autre processus toxique favorisé peut-être par la syphilis du crâne et des méninges doit avoir produit l'encéphalite hémorragique avant le début du traitement mercuriel. Cette encéphalite a dû être intensifiée par une réaction

extraordinairement forte à l'égard du mercure comme le montraient les crises d'épilepsie du côté de l'hémisphère malade, plus accentuée après le traitement.

Voici une théorie qui, à première vue, paraît assez séduisante. Mais à la vérité, on peut lui opposer de multiples objections :

1° La réaction d'Herxheimer survient de douze à vingt-quatre heures après l'injection ; dans les cas les plus tardifs ce délai ne dépasse pas trente-six heures. Elle se termine d'ailleurs en quarante-huit heures, en trois jours au maximum. Après cette période la réaction cutanée ou muqueuse, par exemple, s'efface, la lésion primitive disparaissant elle-même en 3 ou 4 jours.

Nous avons vu que telle n'était pas la marche de l'apoplexie séreuse et que rien ne coïncidait avec le tableau ci-dessus, ni l'intervalle libre du début, ni l'évolution, ni la terminaison.

2° La ponction lombaire ne révèle pas la congestion méningée et périartéritique produite par la réaction d'Herxheimer. La réaction de Wassermann est, de plus, le plus souvent négative, dans le liquide céphalo-rachidien.

3° La réaction d'Herxheimer se produit à la première injection, l'apoplexie séreuse, à la cinquième ou à la sixième.

4° Le tableau clinique ne rappelle en rien celui de la syphilis nerveuse, la céphalée, en particulier, par

son intensité, son siège, son évolution, ne saurait lui être comparée.

5° Le traitement par l'adrénaline n'a jamais guéri un accident d'ordre syphilitique, quelle que soit la localisation que ce dernier emprunte, et, d'autre part, le traitement anti-syphilitique appliqué délibérément à un cas d'apoplexie séreuse amènerait des désastres.

6° En réalité, l'on ne retrouve pas, à l'autopsie, de lésions syphilitiques macroscopiques ou microscopiques.

7° L'observation de Poetzl et Schuller paraît être un cas de neuro-récidive par un traitement mercuriel insuffisant, et non un cas d'apoplexie séreuse.

CHAPITRE V

La Toxicité des Arsénobenzènes

Avant d'aborder l'étude des théories qui conduent à l'intoxication par les arsénobenzènes, nous allons résumer rapidement les hypothèses que les chimistes ont émises sur la toxicité de ces produits.

Les arsénobenzènes, corps extrêmement oxydables, doivent se transformer rapidement dans l'organisme, l'oxydation pouvant porter soit sur le groupement OH, soit sur le groupement amine (NH^2).

D'après Pomaret, il y aurait transformation du système arsénoïque en système arsénoxyde et finalement en système arsénique, par conséquent passage de l'arsenic du système trivalent au système pentavalent arsinique.

Ce système arsénoxyde est extrêmement *toxique* et seule une faible partie de l'arsénobenzène injecté

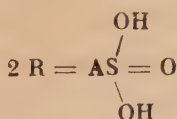
doit être transformée pour pouvoir être supportée par l'organisme. D'autre part, on a pensé que les arsénobenzènes agiraient par leur forme hypertoxique amino oxyphénol arsénoïque qui auraient une action spirillicide de premier plan.

Or, pour permettre cette transformation, il faudrait qu'il y ait rupture au niveau de la double liaison arsenicale. A ce moment, l'arsenic serait relié au noyau par une seule valence et ne pouvant rester sous cet état passerait à la forme arsenique dans laquelle l'arsenic est pentavalent.

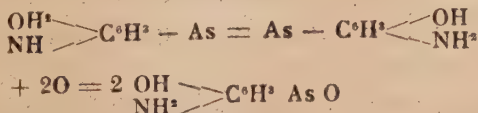
On aurait par conséquent :

$R - AS = AS - R$ système arsénoïque trivalent, peu toxique :

Par rupture au niveau de la double liaison, on a : $2 (R - As =)$ qui ne peut subsister, l'arsenic étant en instabilité chimique. Et il y aurait alors passage de ce système au système arsén oxyde $2 R - A = O$, spirillicide, mais hypertoxique. Cette forme se transformait enfin en



Enfin, il ne faut pas oublier que cette transformation des composés arsenicaux, type 606, peut se faire au contact de l'air



et de plus, il faut tenir compte, dans les accidents que l'on observe en clinique des impuretés que contiennent les arsénobenzènes.

Il est bien entendu que tout ce que nous venons de dire, et qui est extrait de la thèse de Pomaret, ne constitue qu'une hypothèse intéressante. Cet auteur admet la transformation du composé arsénosyde dans l'organisme ; l'activité spirillicide considérable permettrait de penser qu'il s'en fixe une quantité extrêmement faible.

II. La fonction phénol OH jouerait un rôle capital ; elle coagule les albumines. En raison de l'acidité et de la phénolicité de ces corps on obtiendrait un complexe colloïdal protéino-arsénophénolique (Pomaret).

Si la solution est hyperalcaline, ce qui en pratique n'est jamais réalisé, on obtiendrait une réaction précipitante.

Il faut faire intervenir dans ces réactions complexes le rôle de l'alcalinité du sérum sanguin, recherche qui dans la pratique est très difficile et n'est de fait jamais réalisée. Le sérum peut être hyperalcalin, hypoalcalin ou normal ce qui expliquerait les embolies.

Mouneyrat a pensé que les dioxy-di-amino-arsénobenzols se fixent plus particulièrement sur les cellules nerveuses de l'économie, ce qui explique d'après cet auteur les accidents nerveux, le dioxy di amino arsénobenzol est très basique grâce à ses deux grou-

pements aminogènes ces corps ne demandent qu'à se fixer sur les tissus dont les cellules ont les éléments acides nécessaires pour saturer les deux fonctions basiques aminogènes. Or, les tissus nerveux, riches en composés nucléiniques sont les plus aptes à saturer ces fonctions.

Pomaret explique les accidents tardifs en admettant qu'ils relèvent de modifications que la phénolité a fait subir aux colloïdes protéiniques du sang ; il y aurait formation d'un antigène susceptible de réagir avec la cause qui l'a produite.

III. Rôle des chaînes latérales. On a fait des composés sulfiniques, des composés sulfoniques et des dérivés phosphorés, type galyl. On a cherché, par les chaînes latérales, à diminuer le pouvoir réducteur de l'arsenic et son instabilité. Ces chaînes latérales permettent la solubilité des corps, très importante en pratique, rendant plus commode leur emploi en retardant l'oxydation. De plus, ayant un pouvoir inhibiteur de la fonction phénolique, elles diminueraient la toxicité du corps.

D'après Pomaret, les chaînes latérales, en retardant l'oxydation diminueraient l'action thérapeutique.

En résumé, les chaînes latérales ont un but uniquement atoxique solubilisant, stabilisant.

L'organisme doit éliminer ces corps : le 606 doit donc subir des transformations qui portent très probablement sur les oxydriles la fonction phénol peut

devenir phényl sulfate ou phényl glycuronate (hypothèse de Pomaret).

En résumé, et si l'on considère sans parti pris les opinions formulées par les chimistes, eu égard à la toxicité des arsénobenzènes, nous voyons que cette toxicité est bien faible et qu'elle demande, pour être réalisée, des conditions d'état spécial du sérum sanguin assez rarement réalisées dans la pratique, et qui sont peut-être elles-mêmes sous la dépendance des lésions dont nous avons déjà parlé. En second lieu, toutes les opinions précitées n'ont que la valeur d'hypothèses, intéressantes certes, puisqu'elles conduisent à la découverte de corps nouveaux de moins en moins toxiques, mais elles n'en sont pas moins dépourvues d'aléas et d'obscurités.

CHAPITRE VI

Les Théories Toxiques

La théorie d'Obermuller

D'après cet auteur il s'agit d'une intoxication vulgaire : les symptômes cliniques aussi bien que les altérations microscopiques seraient les mêmes que celles que l'on peut observer dans l'intoxication par l'arsenic minéral. (Berline klinische Woch, 1913, n° 44).

Il suffit de se rapporter aux nombreuses observations d'intoxication par l'arsenic minéral et à les comparer à celle de l'apoplexie séreuse pour discuter sans idée préconçue cette théorie.

La théorie de Lube

C'est la théorie de « l'emmagasiner » : le salvarsan fait un dépôt dans le foie, d'où l'arsenic ou un composé arsenical encore mal connu s'en va

par petites quantités successives dans le sang et dans le cerveau. Le cerveau ne réagit pas aux petites doses ; mais lorsque l'arsenic accumulé après les additions répétées est en quantité suffisante dans le cerveau, éclate l'apoplexie séreuse, d'autant plus à redouter que le pouvoir antitoxique est plus faible et le cerveau plus irritable.

C'est très près de cette théorie que se tient Tischer (Munch. Med. Woch.), disant que la mort est due à l'insuffisance du foie dans la neutralisation des poisons.

La théorie de Gennerich et Willige

L'apoplexie séreuse est due à la trop grande concentration de la solution, opinion contre laquelle s'élève Lube (Derm. Zeitschrift N 20 1913) disant que si l'on injecte 0,60 de salvarsan dans 50 cc. ou 0,60 dans 250 c., la concentration est pratiquement la même dans le courant sanguin, variant seulement

0,60	0,60
de ——— à ———.	
5050	5250

La théorie de Wechselmann

(Über die Pathogenese der Salvarsan Todesfälle).

La majorité des malades morts à la suite de traitement par les arsénobenzènes auraient, d'après cet auteur, subi un traitement par le mercure. Des reins parfaitement sains sont le meilleur préventif

contre l'apoplexie séreuse, car l'arsenic est alors éliminé rapidement. Les reins une fois altérés par le traitement mercuriel, le salvarsan est retenu dans le sang, et changé en substance toxique par l'oxydation.

Telles sont, succinctement décrites, les différentes théories qui rapportent à une intoxication pure et simple les cas de mort par le salvarsan. Quelle en est la valeur et quelle est la part de vérité qu'elles renferment ?

Nous ne formulerons ici que les critiques que ces théories comportent, nous réservant de montrer ce qu'il faut en garder, en exposant celle qui rattache l'apoplexie séreuse à l'intoxication du système endocrino-sympathique.

La première objection que l'on peut formuler à l'égard de ces théories, c'est que jamais l'on ne retrouve à l'autopsie des sujets morts d'apoplexie séreuse bien caractérisée, dit M. Milian, de lésions toxiques mortelles. Cette non-toxicité, c'est-à-dire cette absence de fixation du produit par les tissus, est démontrée par une foule d'arguments physiologiques, cliniques, chimiques.

En effet, l'on ne retrouve à l'autopsie aucune lésion des cellules nerveuses ou viscérales, en dehors des hémorragies punctiformes disséminées et de l'œdème, aucune lésion macroscopique dans le cerveau. A la coupe, pas de lésion de nécrose, de suppuration ou de ramollissement. Les cellules sont intactes.

C'est Ehrlich qui, le premier, a démontré l'absence de toxicité du salvarsan à l'égard du système nerveux, de neurotropisme, comme dit encore M. Militant. Ehrlich injecte de l'atoxyl à une souris ; cet animal présente des troubles de l'équilibre dus à la lésion du nerf auditif : elle tourne sur elle-même ; c'est la souris dansante. Au contraire, la souris témoin, à laquelle on a injecté du q11, ne présente aucun trouble.

D'autre part, chez les êtres humains, le q11 ne donne pas non plus de lésion des nerfs optique et auditif. De plus, lorsque le sujet guérit de son apoplexie cérébrale, il n'en conserve aucun reliquat, aucune paralysie, aucun trouble de la sensibilité, tout au plus garde-t-il quelques troubles de la mémoire qui disparaissent d'ailleurs au bout de peu de mois, parfois même de quelques jours.

Les recherches chimiques entreprises par MM. Militant et Girard sont elles aussi très instructives. « L'analyse quantitative du salvarsan dans les différents viscères d'animaux tués expérimentalement montre que le système nerveux n'en contient pas plus que les autres viscères. Et même certains organes, tels que le fœtus, en contiennent près du double du cerveau ».

Ces auteurs mettent macérer des poids égaux d'organes avec des solutions titrées de q11. Aucune fixation du produit ne s'est faite sur les parenchymes, le liquide contenant toujours la même proportion de salvarsan.

Edmond (Arch. f. Doria et Egypt. fol. 115 ff. 116 recto) dans l'analyse des éléments de l'épilepsie, suite par le fait. Il se trouve que des traces indolentes dans le cerveau — et même dans certains cas par la maladie partielle. On ne pouvait douter de quelque preuve de l'absence de surabondance des convulsions.

Ce n'est donc pas par une action partant tout que les convulsions entraînent la mort. Pour tout dire le contraire, dans des conditions normales, il faudrait employer des doses considérables qui ne peuvent se comparer aux doses thérapeutiques. Sans l'usage du plus haut, on présente les expériences que nous avons faites sur les légers.

Pour répondre à la théorie de Weichmann, nous pouvons dire de nombreux cas d'apoplexie récurrente chez des sujets n'ayant subi de traitement médical à aucun moment de leur vie.

Enfin la théorie de l'empechement ou, en d'autres termes des objections générales contre les théories partielles nous paraît bien difficile à réfuter et ne nous laisse en réalité qu'une hypothèse qui s'appuyant sur aucun fait d'expérience.

CHAPITRE VII

La Théorie de l'Intoxication du Système Endocrino-Sympathique

Emise par M. Milian, cette théorie semble être aujourd'hui celle qui réunit le plus de preuves tant cliniques qu'expérimentales et histologiques.

Théorie d'ailleurs éclectique, elle fait une place à l'intoxication, mais la rapporte au système endocrino-sympathique d'ailleurs préalablement touché soit par la syphilis, soit par tout autre affection.

Il reste bien entendu que lorsque nous parlons d'intoxication il s'agit de cette nocivité sans lésion véritable des cellules dont nous avons parlé plus haut.

Intoxication du système endocrino-sympathique, avons-nous dit ; et, bien certainement, la partie nerveuse est touchée ; mais ce qui domine, c'est l'atteinte de la partie glandulaire, endocrinienne, au niveau de ses glandes principales et en tout pre-

mier lieu, au niveau du corps thyroïde. Nous voudrions insister tout particulièrement sur la part qui incombe au corps thyroïde dans les apoplexies séreuses, quelles sont les lésions antérieures que l'on peut retrouver à son niveau, le rôle que cette glande joue pendant la crise même, — tout en notant bien qu'en maintes circonstances d'autres glandes sont touchées, au premier rang desquelles il faut placer la capsule surrénale, l'hypophyse et parfois l'ovaire.

Nous allons voir comment :

I° Il s'agit bien d'une intoxication ;

II° Elle relève du système endocrino-sympathique ;

III° Ce système est préalablement lésé au niveau de ses glandes ou de la partie nerveuse proprement dite.

I° IL S'AGIT D'UNE INTOXICATION

En tout premier lieu, il faut placer ici l'expérimentation sur les animaux : nous avons vu plus haut comment l'identité des accidents qu'elles présentent nous ont permis de classer dans la même série les apoplexies séreuses des malades traités par les arsénobenzènes et des animaux de laboratoire auxquels nous avons injecté des doses toxiques mortelles du même médicament : mêmes signes cliniques, convulsions épileptiformes, sécrétions la-

crymale et salivaire abondantes, mort dans le coma. Mêmes phénomènes macroscopiques viscéraux, œdème et piqueté hémorragique. Mêmes aspects histologiques.

L'apparition de l'apoplexie séreuse au 3^e ou au 4^e jour, c'est-à-dire au moment où le médicament subit le métabolisme qui le transforme en produits toxiques secondaires, est aussi une preuve de la nature toxique des accidents.

Le tableau clinique ne ressemble en rien à celui d'une syphilis cérébrale. La céphalée est en effet atroce, brusque et persistante, d'une intensité telle que le malade le moins pusillanime crie de douleur, s'agite, ferme les yeux, ne peut supporter la lumière. Cette douleur terrible ne ressemble pas à la céphalée syphilitique, céphalée occipitale le plus souvent, qui ne dure qu'une demi-heure environ, diminue d'intensité et cesse brusquement. Mais ici, — dans l'apoplexie séreuse, — la céphalée est due à des phénomènes de congestion ou bien encore à l'hypertension du liquide céphalo-rachidien. La rougeur excessive du visage n'est-elle pas un signe primordial dans cette intoxication : « Tandis que l'hé-
« miplégique comateux ou subcomateux peut avoir
« le visage vultueux, violacé asphyxique, bouffi,
« l'intoxiqué par l'arsenic a le visage rouge vif, rou-
« ge rosé, comme l'intoxiqué par l'oxyde de carbo-
« ne. Cette rougeur a pour cause la rutilence du
« sang au contact du composé arsenical, ce qu'il
« est facile de constater lorsque le liquide d'injec-

« tion se mélange avec le sang accidentellement sur
« le sol ou lorsque l'on prend du sang même vei-
« neux après injection de 6o6. Elle relève égale-
« ment de la vaso-dilatation générale des vaisseaux,
« dont l'injection des vaisseaux de la conjonctive
« est un exemple frappant ». Milian.

II° LE SYSTÈME ENDOCRINO-SYMPATHIQUE

Avant de décrire les lésions dont il peut être le siège, rappelons très brièvement les quelques notions de physiologie qui expliquent la marche des accidents, tout en laissant volontairement de côté celles qui n'intéressent pas directement notre sujet.

Le grand système de la vie végétative comprend trois segments :

a) Le segment crânien ou para-sympathique crânien.

b) Le segment pelvien ou para-sympathique pelvien.

Ces deux segments constituant le système para-sympathique ou vague :

c) le segment thoracique ou sympathique vrai.

d) Les animateurs chimiques de ce système représentés par les produits de la sécrétion interne des glandes qui accompagnent ce système ou mieux qui en font partie intégrante.

LA TOPOGRAPHIE DES CENTRES MÉDULLAIRES.

On trouve dans la moelle 3 groupements cellulaires appartenant au système organique :

a) Groupements cellulaires qui siègent dans la partie latérale de la corne antérieure dans la région dite intermedio-latérale : noyau sympathique latéral supérieur.

b) Groupements cellulaires siégeant dans la partie médio-ventrale de la corne antérieure : noyau sympathique médian lombo-sacré.

c) Groupements cellulaires dorsaux de la corne postérieure, masse ou colonne de Stilling-Clarke se continuant dans le bulbe dans les noyaux de Goll et de Burdach.

Ces divers groupements constituent les centres médullaires de la vie organique, les deux premiers représentant les centres moteurs le troisième, le centre sensitif.

L'arc réflexe organique.

Il comprend trois neurones :

1° Un neurone sensitif.

2° Un neurone moteur.

3° Un neurone connecteur.

Le centre cellulaire du neurone sensitif se trouve dans le ganglion spinal ; le neurone se trouve donc relié à la moelle d'une part, aux viscères et à la périphérie d'autre part, par la racine postérieure. La fibre afférente se met en rapport par ses terminai-

sons avec les cellules organiques du premier groupement dont nous avons parlé plus haut (noyau intermedio-latéral).

De la cellule organique de ce noyau part un axone, fibre nerveuse de très petit diamètre. Cette fibre nerveuse à myéline quitte la moelle avec la corne antérieure et chemine avec celle-ci jusqu'au nerf mixte rachidien au tronc radiculaire ; arrivée dans ce nerf mixte la fibre suit un instant son trajet, puis le quitte bientôt, formant un tractus blanc, le rameau blanc communiquant, qui gagne le ganglion sympathique. Arrivée dans le ganglion sympathique, la fibre blanche se termine en s'articulant avec les dendrites des cellules ganglionnaires sympathiques. C'est là, le deuxième relai de l'arc réflexe car de la cellule sympathique va partir un axone dépourvu de myéline qui gagne le tissu de la vie organique qu'il régit.

LES CENTRES SUPÉRIEURS DE LA VIE ORGANIQUE.

Les centres corticaux siègent en des points divers et encore mal localisés du cortex, mais qui coïncident probablement avec la zone motrice ou avec la zone immédiatement adjacente et avec la partie antérieure du cerveau.

Les centres opto-striés siègent dans la partie antérieure des corps striés et du thalamus optique.

Capsule interne : dans la partie postérieure de cette région.

Quel est exactement le rôle dévolu aux centres supérieurs dans la vie organique ? Il est bien difficile

de le dire aujourd'hui d'une façon certaine. Cependant, ce rôle doit être important et l'on peut dire avec Grasset : « Sans doute l'écorce n'intervient pas
« constamment dans la vie physiologique de ces
« appareils. Son action n'est donc pas nécessaire
« mais efficace, c'est-à-dire que dans certaines con-
« ditions son action peut s'exercer ».

Les glandes à sécrétion interne.

Quel est le rôle des glandes endocrines dans ce système si complexe? Les discussions à ce sujet sont encore nombreuses et les opinions contradictoires.

Quoi qu'il en soit, il semble bien que la sécrétion constitue, comme dit Guillaume, « un système de
« coordination de puissance illimitée agissant à la
« manière des catalyseurs en ce qu'ils obtiennent
« de grands effets excito-moteurs avec une faible
« dépense d'activité ; sensibilisant peut-être les ap-
« pareils terminaux de manière à multiplier leur
« rendement agissant à la manière de l'influx ner-
« veux, ils assurent dans les organismes, aux pé-
« riodes d'effort de ces organismes, une intensifi-
« cation à des effets nerveux, partant un rendement
« plus élevé. Pour ce qui est des sécrétions internes
« nous n'en connaissons en détail que quelques-
« unes, d'où la difficulté de dire si tel ou tel phéno-
« mène de sympathie relève du système nerveux
« ou des humeurs, c'est-à-dire des sécrétions inter-
« nes.

« En étudiant l'action des matières pharmacodynamiques sur le système sympathique, nous voyons que les produits de sécrétion interne ont une action élective sur le système sympathique et le système para-sympathique.

Voyons, maintenant, l'action des principales glandes endocrines sur le système sympathique et para-sympathique.

1° LA CAPSULE SURRÉNALE : elle secrète deux hormones, l'adrénaline et la choline.

L'adrénaline constitue le produit de sécrétion de la substance médullaire surrénale : elle est sympathicotonique ; « c'est qu'elle tend à renforcer, sinon à provoquer l'acte physiologique déterminé par l'excitation des terminaisons nerveuses du sympathique thoraco-lombaire. »

L'action de l'adrénaline paraît intermittente. C'est au moment où l'organisme se trouve dans une période d'effort ou de besoin que l'adrénaline, secrétée en plus grande abondance, intervient agissant sur la portion thoraco-lombaire.

La seconde hormone, la choline, prend naissance dans la zone corticale de la surrénale et dans les surrénales accessoires : para-sympathicotonique son action est antagoniste de celle de l'adrénaline.

2° LE CORPS THYROÏDE : La sécrétion interne du corps thyroïde est constituée par l'iodothyriane ou iodothyroglobuline, hormone sympathicotonique c'est l'excès de cette hormone qui détermine un

grand nombre des signes qui accompagnent le goitre exophtalmique : la tachycardie, l'exophtalmie, les sueurs, en particulier. Elle provoque au niveau du sympathique thoraco-lombaire cervical et thoracique une sensibilisation particulière.

Cette substance est d'ailleurs aussi stimulante du système para-sympathique, mais à un degré moindre.

- 3° L'HYPOPHYSE : Son produit de sécrétion est l'hypophysine ou pitruitrine. Elle aussi, comme l'iodothyline, n'a qu'une action partielle sur le système sympathique thoraco-lombaire : elle détermine la vaso-constriction des artères, l'élévation de la tension artérielle. Elle excite aussi la partie lombaire du sympathique thoraco-lombaire c'est-à-dire la partie qui est sous la dépendance du ganglion mésentérique inférieur. D'autre part, à fortes doses, l'hypophysine est un excitant partiel du para-sympathique.

4° LE PANCRÉAS : l'action de la choline est comparable à celle de la choline, car elle stimule électivement une partie du système sympathique ; mais elle agit principalement sur le métabolisme, tandis que la choline agit avant tout sur le système vasculaire et la pupille.

Nous voyons, par ce rapide résumé, combien est importante l'action des glandes endocrines sur la partie nerveuse du système de la vie organique, à

quel point leur action pharmacodynamique est complexe pour les produits des différentes glandes et quelle intrication de phénomènes l'on rencontre à chaque pas.

Mais il est une fonction remplie par ces glandes dont nous n'avons pas encore parlé : c'est leur action antitoxique. Mieux observée encore pour la capsule surrénale que pour les autres glandes endocrines, la fonction antitoxique a été étudiée par Brown-Sequard, Langlois et Abelous. Un fait physiologique demeure de toute première importance : les animaux décapsulés résistent moins bien aux intoxications par le curare ou la strychnine par exemple. Même chose pour le corps thyroïde ou l'hypophyse.

Rappelons-nous les brèves notions d'anatomophysiologie résumées plus haut et interprétons ce qui se passe à l'état normal, dans les crises nitritoïdes généralisées, dans les crises nitritoïdes localisées dont, nous l'avons vu, l'apoplexie séreuse n'est qu'une variété.

Schématiquement, à l'état normal, l'influx nerveux est apporté, venant du système sympathique central aux capillaires sanguins, par les nerfs périphériques, le tout animé et mis en marche par la sécrétion interne. Injecte-t-on alors dans les veines un poison vaso-dilatateur, le système sympathique agissant dans son ensemble provoque une vasoconstriction compensatrice au niveau des capillaires sanguins et les accidents sont de ce fait évités.

Supposons maintenant que l'un des chaînons du système soit lésé :

Premier cas

Lésions du système endocrinien soit dans son ensemble, soit au niveau d'une de ses glandes principales.

La sécrétion interne troublée, insuffisante ou trop abondante, faillit à son rôle pendant une période d'effort, représentée ici par l'introduction dans l'organisme d'un corps éminemment vaso-dilatateur, le novarsénobenzol : paralysé dans son action ou tout au moins très diminué, le système sympathique ne provoque plus la vaso-contriction compensatrice indispensable, et les capillaires se laissent dilater d'une manière intense par le médicament.

Cette vaso-dilatation peut être généralisée, c'est alors la crise nitritoïde généralisée ; elle peut, au contraire, être localisée électivement à tel ou tel territoire de capillaires — ceux du cerveau par exemple — c'est la crise nitritoïde localisée, et en l'occurrence, l'apoplexie séreuse.

Deuxième cas

Lésions des centres médullaires ou lésions combinées des centres médullaires et encéphaliques.

Le système central étant touché, l'influx ne parvient plus, d'où paralysie d'origine centrale des capillaires sanguins et vaso-dilatation générale sous

l'influence du corps vaso-dilatateur : la crise nitritoïde généralisée éclate.

Troisième cas

Lésions des nerfs sympathiques périphériques au niveau d'un territoire de capillaires déterminé.

La vaso-dilatation ne se produit alors qu'au niveau du territoire incriminé et le malade fait une crise nitritoïde localisée à ce territoire et à ce territoire seulement ; c'est le cas de la siallorrhée sanglante, de ces crises d'asthme, de ces œdèmes ou de ces prurits localisés, de ces congestions ou de ces sueurs unilatérales de la joue. Babalian a observé des douleurs au niveau d'un paquet variqueux. Dans tous ces cas le sympathique est atteint localement au niveau des troubles vaso-moteurs notés, et c'est de la même façon que l'on peut expliquer l'apoplexie séreuse.

NATURE DES LÉSIONS DU SYSTÈME ENDOCRINO-SYMPATHIQUE

Les lésions du système endocrino-sympathique, lésions qui l'ont empêché de réagir contre la vaso-dilatation intensive provoquée par les arsenicaux, sont dues à des atteintes anciennes et n'ont en aucune façon été amenées par le médicament : complexes et variées ce ne sont pas des lésions toxiques par altérations cellulaires — comme nous l'avons

étudié plus haut, — mais des altérations anciennes que l'on peut rapporter à telle ou telle affection, antérieure souvent de plusieurs années à l'absorption du médicament.

Ces affections antérieures sont d'ailleurs variées : et il faut dire aussi qu'elles ne sont pas toujours faciles à déterminer de façon certaine.

Cependant la syphilis reste la cause la plus fréquente, qu'il s'agisse de syphilis acquise ou héréditaire.

L'hérédo-syphilis est en effet l'affection qu'il faut invoquer le plus souvent dans les altérations des glandes endocrines en général, et dans celles qui conduisent à l'apoplexie séreuse en particulier. On sait le grand nombre d'hérédo-syphilitiques que l'on retrouve chez les dysthyroïdiens, la syphilis pouvant d'ailleurs remonter à plusieurs générations.

La syphilis acquise touche aussi fréquemment les glandes endocrines ; et de plus, l'on s'imagine difficilement comment, ayant une prédilection pour le système nerveux, elle épargnerait le système sympathique dans sa partie nerveuse. D'autre part, bien des signes sont communs à la syphilis tertiaire et aux affections thyroïdiennes l'alopecie de la queue du sourcil en particulier. Enfin, rappelons le cas d'apoplexie séreuse rapporté par M. Milian à la Société de dermatologie en 1914, dans lesquelles les accidents ressemblent à s'y méprendre à une maladie d'Addison mais dont la nature syphilitique est amplement démontrée par le traitement antisypi-

litique institué : rien ne manquait d'ailleurs, au tableau clinique, ni l'asthénie générale ni le teint terreux, ni les taches pigmentaires des muqueuses. L'hypotension manifeste, les troubles digestifs complétaient le syndrome. Et chez ce malade, le traitement adrénalinique combiné au traitement arsénobenzolique fit rétrocéder les accidents.

Mais si la syphilis est très souvent la cause première des lésions qui se sont trouvées être l'origine de l'apoplexie séreuse, elle n'est cependant pas, dans tous les cas observés, la cause indubitable. La tuberculose des capsules surrénales, les tumeurs — même des tumeurs bénignes — mais qui ont amoindri le tissu glandulaire peuvent être en maintes occasions invoquées.

Observations

OBSERVATION I

(communiquée par M. Milian)

Le malade reçut, le 21 mai à midi, des mains de M. D..., médecin auxiliaire attaché au service, une injection de 1 gr. 05 de gr14. M. D... note qu'à la suite de la piqûre, le patient éprouve des démangeaisons sur le corps et qu'il survient des petites boursofflures urticariennes en certains points.

A cette occasion, le malade lui dit qu'il a des réactions fréquentes de la peau, et qu'une piqûre de puce « lui flanque l'urticaire », dit-il.

La journée se passe sans encombre, bien que la température s'élève à 38° à 16 heures ; même chose le lendemain, malgré une température de 38° $\frac{1}{4}$ le matin et de 38° $\frac{7}{10}$ le soir. Il existe seulement un peu de céphalée frontale, mais il n'y est pas attaché d'importance, à cause de grippe qui règne en ce moment un peu partout.

Même chose le lendemain, 23 mai, où le malade se lève, joue aux cartes avec ses camarades de salle, et se plaint seulement de mal de tête.

Dans la nuit du 23 au 24 il est pris de vomissements. Le 21, je le vois étendu sans connaissance dans son lit et, dans le décubitus dorsal, la tête contracturée vers la droite, les yeux ouverts, mais convulsés vers la droite. Le visage est pâle, couvert de sueurs. La peau est froide et visqueuse. Le patient est

nettement hypothermique et l'on me dit qu'il a seulement 37°7. Un hoquet incessant secoue le malade. La respiration est irrégulière et entrecoupée de périodes d'apnée. Malgré cela le pouls est régulier, fort et non rapide.

Les membres sont contracturés en demi-flexion, et cette contracture s'exagère par le contact, les excitations extérieures. Quand l'on essaye d'étendre l'avant-bras sur le bras, il résiste au point qu'il est difficile de pratiquer une injection intra-veineuse au pli du coude. Même chose pour la mâchoire où le trismus s'exagère jusqu'à nécessiter l'ouvre-bouche pour desserrer les dents.

Les vomissements se produisent fréquemment.

La perte de connaissance est totale, car le malade ne répond pas à l'appel de son nom.

L'état de pâleur, de lévidité, impose à l'esprit un pronostic très sombre.

A 9 h. 5 j'injecte dans les veines 1/4 de mmgr. d'adrénaline Clin. Aussitôt le hoquet disparaît et les contractures disparaissent. Le phénomène est saisissant de netteté. L'action intra-veineuse est complétée par une injection d'adrénaline intramusculaire de 1 mmgr. 5 et de 0 mmgr. 5 sous-cutané.

A 9 h. 50, l'état reste le même. Nouvelle injection intra-veineuse de 1 mmgr. d'adrénaline : aussitôt le patient reprend connaissance : il ouvre les yeux, répond oui de la tête, quand on lui demande s'il va mieux, obéit au commandement : « Regardez-moi, ouvrez la bouche ».

A 11 h., reprise du hoquet, le coma est redevenu complet.

A 11 h. 20, intra-v. 1/4 de mmgr. d'adrénaline : Aussitôt le hoquet disparaît, nouveau retour à la connaissance, il ouvre les yeux quand on lui parle ou l'appelle, mais comprend mal ce qu'on lui dit. La respiration devient bruyante, plus rapide, plus égale sans période d'apnée.

Cette fois encore, l'action de l'adrénaline est évidente, mais le résultat est un peu moins marqué qu'à 9 h. 50. Malgré cela

un peu d'espoir persiste. L'I. V. est complétée par une injection intra-musculaire de 2 mmgr. d'adrénaline et 2 mmgr. per os. Le coma n'est plus aussi complet, C... a l'air de dormir, les réflexes cornéens sont présents.

11 h. 55, C... n'a aucune connaissance. Il semble toujours dormir, la respiration devient stertoreuse, des mucosités encombrent la trachée.

La tension artérielle est de 18-9 R = 28. La langue est saburrale. L'immobilité générale est absolue. Les membres sont en état de flaccidité générale, mais de temps en temps apparaît de la contracture. Les réflexes rotuliens sont abolis. De temps en temps, l'inspiration se fait en deux temps.

12 h. 15, I. V. d'adrénaline : 0 gr. 5.

Il se produit un peu de leucoréaction du visage, la respiration s'accélère, puis reprend bientôt son rythme normal.

Pouls = 92, fort et régulier.

Respiration = 14.

Trismus très accentué. La perte de connaissance est totale, cependant C... répond encore à l'appel de son nom.

12 h. 30, I. M. d'adrénaline 2 mmgr.

15 h. 30, le coma est plus profond avec stertor. Les réflexes cornéens sont disparus, surtout du côté gauche, où il fut longtemps disparu. Déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la droite. Trismus très marqué. Pouls régulier. De 13 h. à 14 h. 30, crise de hoquet qui a cessé subitement.

15 h. 35, I. V. un quart de mmgr. d'adrénaline.

I. V. solution de glucose hypertonique.

16 h., I. V. 0 mmgr. 5 d'adrénaline qui provoque immédiatement une accélération de la respiration qui devient plus profonde. Le pouls n'est pas modifié pendant cette injection.

Enlèvement de mucosités qui encombrent le fond de la gorge en employant un tampon monté sur une pince, ainsi que l'ouvre-bouche.

16 h. 15, I. M 2 mmgr. d'adrénaline.

Respiration plus facile.

Réflexes cornéens abolis.

18 h. 30, coma plus profond. Le malade fume la pipe.

P = 132.

T = 40°6.

Le pouls qui jusque-là avait été fort régulier et peu rapide est maintenant petit et rapide.

19 h. 30, la vessie distend l'abdomen. La sonde ramène 1300 gr. d'urines hautes en couleur, où il existe des quantités notables d'albumine et une abondante glycosurie. L'existence de cette glycosurie ne nous étonne pas, puisqu'il a été injecté dans les veines une grande quantité de glucose. Injection intra-veineuse de XX gouttes de solution de soude normale in 100 cc. de sérum artificiel, tentative faite en considération que le malade est perdu.

Adrénaline : 2 mmgr. per os.

Nouvelle tentative de déblayage mécanique de l'arrière-gorge : ces excitations du pharynx et de la base de la langue par le tampon, en même temps que l'action de l'ouvre-bouche semblent avoir un effet marqué sur la respiration qui s'accélère et se régularise.

21 h. 30 : C... semble toujours dormir, la respiration n'est plus stertoreuse, mais il existe un rythme de Cheyne-Stokes des plus accusés. De temps en temps, il pousse un soupir expiratoire, brusque et profond qui semble le dernier, car il est suivi d'une pause.

Les réflexes rotuliens et cornéens sont abolis. Le pouls bat à 144, mais il est bien frappé.

I. V. de un quart de mmgr. d'adrénaline, plus 24 gouttes de solution de soude normale in 50 cc. de sérum artificiel.

Disparition de toute contracture : les membres sont flasques, le trismus a disparu. Il avale mieux les liquides et peut absorber per os un gramme de théobromine. Il pousse de temps en temps une plainte.

P = 144.

R = 48.

26 mai : Mort à une heure du matin : la respiration s'arrête brusquement après un de ces soupirs qui interrompaient de temps à autre le rythme de Cheyne-Stokes.

Autopsie. — A 18 h., soit 15 h. après la mort, par un temps plutôt frais, abondante spume sanguinolente sortant de la bouche. Dépôt ecchymotique uniforme du dos et des régins de décubitus.

Cerveau : A l'incision de la boîte crânienne avec le marteau, écoulement de liquide sanguinolent chocolat, émanant probablement du diploé.

Dure-mère adhérente, un peu vascularisée.

Surface du cerveau : vive congestion. Pas de surabondance du liquide céphalo-rachidien.

Sur les coupes de Pitres pas de piqueté hémorragique notable particulièrement dans le bulbe, la protubérance, les lobes frontaux et occipitaux. Mais à la face supérieure du noyau caudé, de chaque côté, vives sugillations sanguines, en même temps que congestion violente des plexus choroïdes. Ramollissement du toit de chacun de ces ventricules au-dessus dudit noyau et en dedans.

Poumons : Atelectasie. Emphysème lobulaire. Vive congestion par plaques presque jusqu'à l'infarctus. Apparence broncho-pneumonique à la surface. Pas d'endocardite. Cœur gauche : paroi épaisse et ferme.

Abdomen : distendu par le gros intestin rempli de gaz.

Fois normal en volume, congestion légère, pas de dégénérescence graisseuse, crie sous le couteau comme dans la cirrhose.

Rate molle, un peu grosse, glomérules de Malpighi très volumineux.

Reins normaux.

Capsule surrénale droite : très petite, à peine trouvable.
Capsule vidée.

Capsule surrénale gauche : un peu plus grosse, mais petite également, très molle.

Pancréas : mou, congestionné.

Intestin grêle : plutôt rétracté.

Gros intestin : dilaté dans toute sa longueur jusqu'au volume de la jambe, le cæcum possède une paroi blanche, mince comme à se rompre.

OBSERVATION II

(Communiquée par MM. Milian et Garnier)

La nommée Denise R..., âgée de 23 ans, est entrée dans le service le 11 février 1928, salle Henri IV, lit n° 5, à l'hôpital St-Louis.

La malade était auparavant en traitement ambulatoire pour une kératose palmaire des pulpes digitales et de l'éminence thénar de la main gauche, dont la nature était difficile à déterminer et pour laquelle un traitement antisyphilitique d'épreuve était institué.

Le 11 février 1928, elle arrive conduite par sa tante, qui déclare que, depuis la veille, l'état de sa nièce s'est modifié subitement.

Elle a été très agitée toute la nuit, cherchant à s'échapper de son lit, en proie à du délire (idées délirantes non systématisées). En même temps elle a présenté des vomissements répétés.

A l'examen, ce même jour, à la polyclinique, la malade somnolente, a l'air hébété, les yeux fixes, les traits figés.

On note une certaine tendance à la catatonie, la malade conserve les attitudes qu'on lui impose.

La démarche est un peu ébrieuse. Elle répond à peine aux questions posées par quelques mots inintelligibles.

Elle est admise d'urgence salle Henri IV, sans que nous nous rendions compte de la nature de ses symptômes et pensant à la possibilité d'une encéphalite léthargique.

A la contre-visite du soir, on la trouve plus somnolente, répondant très mal aux questions qu'on lui pose, répétant des mots incohérents.

Elle se plaint de la tête.

L'examen ne montre aucune atteinte viscérale ou nerveuse ; pas de signe de Kernig, pas de raideur de la nuque.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs, mais égaux des deux côtés.

Les réflexes stylo-radial, cubito-pronateur, olécranien sont égaux des deux côtés.

Le réflexe cutané plantaire est normal en flexion des deux côtés. Les pupilles sont égales, réagissent à la lumière des deux côtés.

Il existe de la photobie.

Il est impossible de vérifier l'état de la musculature du globe oculaire : la malade garde les yeux fixes ou ferme les paupières.

A 6 heures du soir, ce même jour, 11 février, surviennent des crises épileptiformes qui se succèdent fréquentes entre 6 et 8 heures du soir (crises successives).

L'interne du service constate alors une crise comitiale typique avec :

1° Phase de contracture tonique courte ;

2° A laquelle succède les convulsions généralisées à tout le corps (face, membres).

Pendant la crise : incontinence d'urines, abondant écoulement de salive spumeuse.

On pratique une ponction lombaire qui montre :

Cellule de Nageotte.

8 éléments par mm³.

Albumine : 0 gr. 85.

W. 0.

Après la ponction lombaire, les crises comitiales reprennent, subintrantes, malgré l'absorption de gardénal (0 gr. 20) et un lavement de chloral (4 gr.).

Le 12 février, la malade est dans le coma complet et en résolution musculaire.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont absents.

Les réflexes du membre supérieur, stylo-radial, cubito-pronateur, olécranien existent normaux.

Le réflexe plantaire se fait en flexion des deux côtés.

Le cœur est régulier. Pouls 110. La tension artérielle 13 1/2 au Vaquez. La température qui était la veille au soir 37° est ce soir à 39°.

L'auscultation des poumons ne révèle rien d'anormal.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

On prélève du sang pour un dosage d'urée qui donne 0 gr. 56 %.

Le coma persiste jusqu'au lendemain (6 heures) où la malade meurt en hyperthermie à 42°8.

Autopsie, le 14 février 1928.

Thorax : poumons congestionnés gorgés de sang.

Aux deux bases : congestion avec à la coupe aspect panaché.

III. DISCUSSION

Cœur : myocarde un peu pâle ; sur l'aorte quelques taches légères d'athérome.

Abdomen : Foie, légère dégénérescence graisseuse par places.

Rate normale (190 gr.).

Reins : normaux à la coupe.

Utérus : dilaté.

Cerveau : très congestionné, dilatation des vaisseaux gorgés de sang.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Corps thyroïde :

Lésions considérables. Le corps thyroïde est presque entièrement envahi, du moins dans la coupe que nous avons observée, par la sclérose. Il n'y a pas un sixième du territoire où les vésicules colloïdes aient leurs dimensions normales.

Les régions sclérosées apparaissent comme une sclérose très ancienne, sans infiltrat inflammatoire, dans laquelle les vésicules apparaissent comme de petites cavités soit aplaties, soit canaliculaires, sur les parois desquelles on retrouve cependant de temps en temps les cellules avec une forme arrondie ou cubique.

Ces éléments survivent d'ailleurs en certains points de la sclérose, à la disparition de la cavité, à la façon des canaliculaires biliaires dans les cirrhoses du foie ou elles sont décrites sous le nom de néo-canalicules biliaires.

Cerveau : Dans le bulbe l'examen histologique ne montre pas de lésions cellulaires, mais de la congestion des vaisseaux et un œdème qui imprègne toute la masse nerveuse surtout vers la surface externe et vers le plancher du 4^e ventricule.

Les vaisseaux des plexus choroïdes sont eux-mêmes très congestionnés.

Les noyaux d'origine de beaucoup de nerfs bulbaires sont extrêmement mal colorés.

OBSERVATION III

(communiquée par M. Solente)

Napoléon A..., 27 ans, salle St-Louis, lit n° 32.

Malade traité une première fois en 1921 pour des accidents primaires multiples occupant simultanément le bord de la gencive inférieure, la pulpe de l'index droit, et le bord inférieur du méat et accompagnés d'une roséole papuleuse généralisée.

L'ultramicroscope montre un résultat négatif et la R. W. confirme le diagnostic.

L'examen du malade ne montra par ailleurs aucun trouble, notamment pas d'albumine, pas de troubles hépatiques ou pulmonaires ou des réflexes.

Le malade reçut alors 5 injections de bismuth, puis un traitement irrégulier avec des années d'interruption dès le début, il revint néanmoins recevoir une série de novar, terminée en juillet 1924

Il rentre à l'hôpital, le 10 novembre 1924 avec :

1) Une syphilide chancriforme du méat, lésion remontant au mois de septembre, sur une verge en battant de cloche, oedématiée, rouge et luisante où l'infiltration rend le gland très difficile à découvrir, on note néanmoins une infiltration localisée du versant balano-préputial qui se rabat en volet. A ce niveau, une ulcération très douloureuse, à forme diphtéroïde, laisse exsuder un liquide purulent. D'autres petites ulcérations sont disséminées sur le sillon balano-préputial.

2) Une adénopathie gommeuse inguinale suppurée, de la taille d'une mandarine, occupant l'aîne droite, empâtée, dure, douloureuse, elle est adhérente aux téguments rouges et oedématiés qui la recourbent. Un pus verdâtre et très épais sort à leur niveau par un orifice quadrilatère, irrégulier. Plus bas une ouverture linéaire, parallèle à l'arcade, est la trace d'une incision linéaire faite par le malade. A ce même pli inguinal, on note la présence de varices lymphatiques avec fistulettes.

3) Un éléphantiasis des bourses, volumineuses avec un scrotum rouge, infiltré et oedémateux, elles laissent malaisément sentir des testicules qui paraissent pourtant normaux.

4) Enfin, à la face interne de la jambe droite, depuis un mois et demi, un placard de la taille de la main, rouge violacé et très infiltré, supporte un groupe de trois ou quatre ulcérations de la taille d'une pièce de 0 fr. 50 à 1 franc, superficielles ou arrondies ou polycycliques.

La réaction de Hecht se montre, dès l'entrée du malade, positive. D'autre part, la recherche du bacille de Ducrey pratiquée simultanément à titre de contre-épreuve dans le pus du méat et dans celui du bubbon, à la fois par examen direct et par auto-inoculation, fut constamment négative.

L'examen du sang fait le 14 novembre, avant la première injection de novar donna :

Hématies : 4847600.

Leucocytes : 37000.

Hémoglobine : 100.

Polynucléaires neutrophiles : 80.

Polynucléaires éosinophiles : 8.

Mononucléaires : grands : 3 ; moyens : 4.

Lymphocytes : 4.

Myélocyte neutrophile : 1.

Une série d'injections de novar successivement de 30, 45, 60 et 75 cgr. fut entreprise et ne donna lieu à aucun trouble, pas même à une poussée thermique banale. D'ailleurs, l'absence d'albumine et de sucre, pas plus que l'examen somatique du malade ne permet de prévoir aucune intolérance, seule l'injection de 0,06 donna lieu à une minime élévation de température, entre 37°6 et 37°7, mais se maintient pendant 3 jours avant de retomber à la normale.

Par ailleurs, amélioration nette depuis le 18 nov., soit trois jours après la première injection : la suppuration inguinale, presque entièrement tarie, ne s'écoulait plus que par deux pertuis par où le stylet pénétrait encore de 2 à 3 cm. de profondeur sous la peau, en dehors, à 1 cm. seulement en dedans, seul reste des ulcérations fissuraires antécédentes et qui avaient environ 1 cm. de long. Quant à la masse elle-même, elle avait diminué de moitié, et les ganglions inguinaux étaient perceptibles séparément. Evolution favorable également de la lésion de la jambe.

Le 6 décembre, une dernière injection est faite de 90 cgr.

de novar. Elle provoque, dans l'après-midi une élévation de température subite à 39°7. En même temps céphalée, puis la température redescend à 38° le lendemain matin, pour se relever à 38°3 dans l'après-midi avant de redescendre à la normale le surlendemain.

Dans toute cette période, le malade ne souffrait plus que d'un malaise vague, bien peu prononcé et cependant, disant qu'il allait bien, il restait pâle.

Subitement, à 4 heures de l'après-midi, apparut une crise convulsive, ayant l'aspect d'une crise comitiale, mais sans le cri du début.

Cet état se prolonge. L'examen montra alors un état de contraction et de raideur marqué surtout aux deux membres supérieurs et n'empêchant pas une agitation telle que la tension était impossible à prendre alors. Néanmoins le pouls était faible et rapide à 134. La tête et les yeux étaient réversés à gauche et une respiration bruyante amenait aux lèvres une save blanchâtre et spumeuse. La conscience complètement abolie ne devait pas reparaître.

Cet état éveillant l'idée d'apoplexie séreuse, une injection de 2 mmgr. d'adrénaline est pratiquée, moitié dans les muscles, moitié sous la peau, la ponction de seringue étant faite dans les veines, à 17 h. 50. Le pouls se releva un peu, mais garda la même fréquence et au bout d'une demi-heure la face pâlit nettement.

En même temps, la respiration, toujours bruyante engageait à ausculter le malade. De nombreux râles étaient perceptibles et le poumon paraissait sonore à la percussion, tableau d'œdème aigu. Sur le champ, à 18 heures, fut faite une saignée de 400 gr., après laquelle la respiration parut un peu plus tranquille. Enfin, la ponction lombaire donna 2 tubes d'un liquide hypertendu limpide où l'examen montra plus tard :

Albumine : 1 gr. 25.

Lymphocytes : 6.

A 20 h. 30, un demi milligramme d'adrénaline est encore injecté par voie intra-veineuse, dilué dans 200 cc. de sérum. Le pouls demeure à 136, la tension impossible, à prendre, le réflexe cornéen aboli.

A 21 h., les crises convulsives étant plus fréquentes, on parvient à prendre la tension artérielle au Pachon. Elle était de 22 pour la maxima avec pouls à 132. La température était de 36°8. Le malade pâle n'avait plus d'écume aux lèvres, on notait à la minute 50 respirations saccadées.

Le malade était à ce moment, dans un état de résolution musculaire, d'ailleurs incomplète des membres inférieurs. Les réflexes rotuliens persistaient avec apparition du signe de Babinski bilatéral et d'un peu de clonus de la rotule. Le réflexe cornéen qui cherché à 21 h. avait disparu, revint au bout de 10 minutes.

A 21 h. 30, la température est 37°7, la tension 19-8. Les râles reprennent, retour de l'écume aux lèvres.

A 22 h., la température est à 38°3, un quart d'heure après est injecté dans les veines un quart de mmgr. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum : le faciès s'améliore, les yeux sont moins cernés, la pâleur, déjà grande, n'est pas accrue.

A 22 h. 30, température = 37°6.

Tension artérielle = 17-9 au Pachon.

On fait alors 1 mmgr. d'adrénaline sous-cutané.

Cinq minutes après, retour des contractures. Aspect cette fois plutôt de crise Bravais-Jacksonienne, contraction bilatérale des membres supérieurs et pendant toute la durée de la crise, déviation de tête et des yeux vers la droite, côté opposé à celui de la déviation conjuguée antécédente en dehors des crises. Mydriase de plus en plus accusée. La respiration est moins stertoreuse.

A 23 h., température = 37°8. Tension = 17.

A 23 h. 35, les yeux sont rougis, notamment la conjonctive droite qui est un peu congestionnée.

Tension artérielle = 20. Température = $38^{\circ}1$.

Etat de contracture. Pas d'écume à la bouche.

9 décembre : 24 heures.

0 h. 5 : De nouveau, état de contracture, qui subit d'ailleurs de temps en temps des exacerbations.

T. = $36^{\circ}7$.

T. A. = $23-7$.

Un peu d'écume aux lèvres. Abolition du réflexe cornéen.

0 h. 30 :

T. = $37^{\circ}7$.

T. A. = $21^{\circ}5$.

Respiration type Cheyne-Stokes avec des pauses plus fréquentes d'une dizaine de secondes, puis augmentation progressive de l'amplitude respiratoire jusqu'à un acmé, suivie de diminution progressive d'amplitude. Retour du réflexe cornéen.

1 h. :

T. = $37^{\circ}9$.

T. A. = $20-6$.

Le malade fait de la main quelques mouvements spontanés. Le réflexe cornéen est très nettement revenu.

1 h. :

T. = $37^{\circ}9$.

2 h. : T. $38^{\circ}2$.

2 h. 30 : $38^{\circ}2$.

3 h. $38^{\circ}6$. T. A. = $20-7$.

Brusquement la face est congestionnée, de la dyspnée apparaît, le tout suivi d'une crise sudorale.

Extrait total d'hypophyse, 1 mmgr. sous-cutané avec rinçure intra-veineuse. Cinq minutes après, le malade est moins rouge.

2 h. 30 : T. = $38^{\circ}7$.

4 h. : T. A. = $21-7$.

La respiration redevient stertoreuse, la raideur est très marquée, le malade est en opisthotonos.

Une nouvelle ponction lombaire est faite, donnant issue à un liquide hypertendu. Injection de rinçure d'adrénaline dans le canal rachidien.

4 h. 30 : T. = 38°3. T. A. = 21-7.

5 h. : T. = 39°2.

6 h. = 39°6. T. A. = 17-5.

Violente crise d'aspect comitial, avec congestion de la face légère. Injection de 1 mmgr. d'adrénaline sous la peau et d'un demi mmgr. intra-veineux dilué dans 100 cc. de sérum.

L'injection est suivie de pâleur et d'une nouvelle crise semblable, 5 minutes après l'injection la tension est de 20-7.

8 h. : T. 40°4.

9 h. : T. = 40°.

9 h. 45 : T. = 40°.

10 h. 25, pâleur, respiration stertoreuse, t. a. = 16-9. Nouvelle crise d'aspect Bravais jacksonien. Elles apparaissent d'ailleurs de temps en temps. L'examen des urines de la vessie retirées par sondage y montre une forte quantité d'albumine et la présence d'un peu de sucre. La réaction de Gmelin et celle de Gehhardt sont en revanche négative.

Dans le cours de l'après-midi, le malade demeura dans le coma entrecoupé de crises, avec respiration stertoreuse et écume abondante continuant à perdre ses urines et ses matières.

Mort vers 17 heures.

Autopsie : Rigidité marquée, ecchymoses nombreuses sur la surface du tégument.

Poumons :

Le sommet est relié à la paroi par des brides fibreuses en haut, en avant et en arrière. La base du poumon gauche adhère de même au diaphragme.

P. droit : 780 gr. les lobes moyen et supérieur adhérent

l'un à l'autre. Congestion et œdème intéressant tout le poumon y compris le sommet.

P. gauche 650 gr., également le siège d'une congestion et d'un œdème qui l'intéressent dans sa totalité.

Cœur : 400 gr.

Absolument normal. L'ouverture montre également des valvules normales. L'artère pulmonaire et l'aorte sont en bon état, souples, non dilatées, sans traces d'artérite, sans la moindre altération des parois ou des sigmoïdes.

Foie :

2 kg. 250.

Très gros, il déborde le rebord costal de trois travers de doigt. Il est graisseux, mou, jaunâtre avec des taches plus pâles et présente, à la coupe, de petites hémorragies punctiformes.

Rate : 325 gr. Consistance et couleur normales.

Pancréas : 130 gr. Aspect normal.

Reins : droit = 230 gr. ; gauche = 170 gr.

Les reins se décapsulent difficilement ; ils sont gros, un peu mou, vaisseaux congestionnés et la zone corticale tranche par sa pâleur sur la zone médullaire.

Cerveau : 1.450 gr., les hémisphères montrent, à la coupe, d'assez nombreuses hémorragies punctiformes, diffuses. Pas de liquide en excès dans les ventricules.

Conclusions

I° En résumé, l'apoplexie séreuse est une crise nitritoïde localisée au cerveau ;

II° Elle est due à l'intoxication du système endocrino-sympathique, préalablement mis en état de moindre résistance par des affections diverses et variables, et dont l'arsenic constitue le poison électif.

III° Dans la formation de ces lésions antérieures, la syphilis joue dans certains cas un rôle de premier plan. Mais ce n'est pas là une loi générale : les autres affections chroniques, voire une maladie aiguë antérieure, peuvent être incriminées.

IV° Il peut s'agir d'une atteinte du système endocrino-sympathique dans son ensemble ou bien de la lésion de l'un ou de l'autre des divers chaînons de ce système. C'est la partie glandulaire qui paraît être le plus souvent intéressée : hypophyse, surrénale et le plus souvent thyroïde.

De là la fréquence des troubles de basedowisme fruste chez ces malades ;

V° Les expériences faites sur le lapin prouvent par l'identité des signes cliniques et histologiques la nature toxique de l'époplexie séreuse ;

VI° La dose toxique du médicament est considérablement abaissée dans ces cas, du fait des lésions du système endocrino-sympathique.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président :

ROGER.

GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

- BABALIAN. — Peut-on prévenir la crise nitritoïde. — Journal de médecine de Paris, 18 août 1923.
- BABALIAN et JUSTER. — Du mécanisme physio-pathologique de la crise nitritoïde. — Revue de Médecine, n° 6, 1923.
- BARTHELEMY. — Rapport du Comité de Salvarsan sur les effets toxiques des arsénobenzènes. — Annales des maladies vénériennes, 1923, page 79.
- BRUCKLER. — Deutsche med. Woch., 1912, n° 34.
- CAMUS. — Recherches expérimentales sur le 606. — Paris-Médical, 17 décembre 1910, page 67.
- CEDERCREUTZ. — Contribution à la connaissance des crises nitritoïdes se produisant à la suite d'injections de préparations de Salvarsan, Helsingfors, 1925.
- DETRE. — Der plötzliche Tod eines mit Neosalvarsan behandelten malariakranken unter addisonischen Symptomen. — Med. Klinik., 1924, XX, page 1011.
- FRAENKEL et GROUVEN. — Munch Med. Woch., 1910, page 34.
- GALLIOT. — De l'intolérance des arsenobenzènes. — Progrès médical, page 291, 1923.
- GASTOU. — Sur les accidents des Arsenozenzènes, Paris, 1919.
- GAUCHER et GOUGEROT. — Thrombose à distance, consécutive à une injection intra-veineuse de 606. — Bulletin de la Société de Dermatologie de 1912.
- GIRAULD et DURET. — Toxicité du Salvarsan, 8 mai 1913.

GLEY. — Les sécrétions internes, 1925. — Les grands problèmes de l'endocrinologie.

GOUGEROT. — Syphilis en clientèle.

GSESSING. — Encéphalite hémorragique (apoplexie séreuse) au cours d'un traitement par le Néosalvarsan. Guérison et continuation systématique du même traitement. — *Acta Dermatovenereologica*, décembre 1917, volume 8, fascicule 4.

GUILLAUME. — Le sympathique et les systèmes associés. Sympathicotonies, vagotonies, neurotonie.

IWASCHINZEW. — *Munch Med. Woch*, 1912, n° 15.

JACOB. — *Über Hirnbefunde in Fällen von Salvarsantod.* *Zeitschrih f. d. Ges. Neur.*, 1913, n° 19, page 189.

JAFFE. — *Handbuch der Salvarsanthérapie.*

JAMIN. — Thèse Paris, 1913. — Le Salvarsan et ses accidents.

KERL. — *Salvarsanschäden.* *Wiener Med. Woch*, 1923, pages 425 à 531.

KOLMER et LUCKE. — A study of the histologie changes produced experimentally in rabbits by arspennamin. — *Archives Der. and Syph.*, Chicago, 1921, pages 483, 530.

— A comparative study of the Histologie changes in the liver and kidneys of the rat by Arspennamin and néoarspennamin. — *Archives Derm. and. Syph.* Chicago, 1924, pages 321, 339.

KRITSCHESKY. — Zur frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach. Anwen-dung von Salvarsan. — *Archives f. Derm. a. Syph.*, 1923, page 32.

LAFONT. — Contribution à l'étude pathogénique des crises nitroïdes (troubles endocriniens). — Thèse, 1923.

LEREDDE. — Les accidents du Néosalvarsan. — *Bulletin de la Société de Dermatologie*, 1912.

- L'apoplexie séreuse est due à une réaction spécifique. — Bulletin de la Société de Dermatologie, 1924, page 178.
- Accidents graves, mortels et bénins de l'arsénobenzol. — Journal des Praticiens, 18 janvier 1919.
- Le domaine de la Syphilis, Chapitre 4: — Crise Nitritoïde après injection bismuthique, 13 mars 1924.
- LEVY BING. — Elimination de certains produits arsenicaux. — Annales des maladies vénériennes, 1923, page 24.
- LEVY FRAENKEL. — La syphilis du grand sympathique. — Annales des maladies vénériennes, 1923, page 1.
- Des syndromes basedowiens apparaissent au cours de la syphilis.
- LEVY, JUSTER et LAFONT. — Troubles Endocriniens et crises nitritoïdes. — Annales des maladies vénériennes, 1923, page 127.
- LUBE. — Derm. Zeitschrift, n° 20, 1913.
- LEVY LENZ. — Über die Ursache von Salvarsanschäden. — Med. Klinik, 148, 1924.
- MANN. — Munch Med. Woch, 1911, n° 7.
- LOUIS MARTIN. — Accidents dus à l'Arsénobenzol. — Médicale des hôpitaux, 6 février 1914.
- MILIAN. — Arseno-résistance des tréponèmes. Sensibilisation de l'organisme par les traitements arsenicaux prolongés ; troubles auditifs consécutifs à une injection d'arsénobenzol. — Bulletin de la Société de Derm., Paris, 1919, pages 782, 786.
- Discussion sur les accidents attribués au Salvarsan. — Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, février 1912.
- Les intolérants du 606. — Société de Derm., 5 décembre 1912, page 521.
- Un cas d'apoplexie séreuse. — Bulletin Société de Derm., 5 février 1914.

- L'Adrénaline, antagoniste du Salvarsan. — Bulletin Société de Derm., novembre 1913.
- Accidents cérébraux et réaction d'Herxheimer. — Bulletin Société de Derm., 1912, page 169.
- Apoplexie séreuse. Adrénaline, Novarsenobenzol. — Annales des maladies vénériennes, avril 1919, page 193.
- Administration de l'Adrénaline. — Paris-Médical, 2 février 1918, page 81.
- Etat actuel de la question des Arsenobenzols. — Paris-médical, 1919, pages 261, 270.
- The preventive et curative treatment of the nitritoid attack. — Medical Press Londres, 1923, CXVI, page 243.
- Les injections sous-cutanées d'Arsenobenzol exposent aux mêmes accidents que les injections intra-veineuses. — Revue internationale de médecine et chirurgie de Paris, 1912, XXXIII, pages 27-32.
- L'activation de la Syphilis par le traitement anti-syphilitique, février 1928.
- Accidents des Arsenobenzènes. — Paris-Médical, 1^{er} mars 1924.
- Apoplexie séreuse. — Société Derm., 1924, page 58.
- Réflexes oculo-cardiaques. — Médicale des Hôpitaux du 25 avril 1913, page 878.
- Un cas d'apoplexie séreuse, juin 1925.
- La crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse sont empêchées et guéries par l'Adrénaline. — Médicale des Hôpitaux, 6 février 1914, page 224.
- La crise nitritoïde. — Annales des maladies vénériennes, janvier 1921.
- Apoplexie séreuse arsenicale. — Acta dermato-venereologica, sept. 1928, vol. IX, page 149.

- La classification des accidents des arsenobenzols. — Paris-médical, 1^{er} mars 1924.
- MILIAN et BRODIER. — La syphilis en 1924. — Paris Médical, 1^{er} mars 1924.
- MISKJIAN. — Morts par le 606. — Thèse Paris, 1912.
- PEACE et BROWN. — Histological changes in arsenic kidneys. — Journal Exp. médecine, 22, 525, 534, 1915.
- On the pathological action of arsenicals on the adrenals. — J. of Exp. médecine, 22, 535, 542.
- PETGES. — Apoplexie séreuse survenue quelques heures après injection de sulfarsenol. — Annales des maladies vénériennes, 1923, page 723.
- PINKUS. — Zur Kenntnis der Hirnschwellungserscheinungen während der Syphilisbehandlung. Derm. Zeitschrift, 1912, page 675.
- Zur Kenntnis der syphilitischen Hirnreaction nach der zweite Salvarsan injection. Deum. Woch., 1913.
- SCHULMANN. — Medizinische Klinik, n° 24, 31, 36, 45. 1918.
- Thèse Paris, le goître exophtalmique syphilitique.
- SERGEANT. — Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale.
- La débilité surrénale et les accidents consécutifs aux injections de Salvarsan. — Médicale des Hôpitaux, 20 février 1914.
- STRICKLER et MUNSON. — A Clinical study of the reactions following the intra-venous administration of arsphenamin in non syphilitic persons. — Arch. Derm. and syph., Chicago, 1920, 692, 698.
- WECHSELMANN. — Über die Pathogenese der Salvarsan todesfälle, 1913.
-

Limoges, Imprimerie Commerciale Parrette
